



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΥΓΕΙΑΣ ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΟΥ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**«Καταγραφή και αξιολόγηση περιστατικών αναφυλαξίας σε
Παιδιατρικά Τμήματα/ Κλινικές της Ελλάδας για χρονικό
διάστημα δύο ετών»**

**ΧΙΑΜΠΟΥ Δ. ΕΥΑΝΘΙΑ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ- ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΟΣ**

Δ Ι Δ Α Κ Τ Ο Ρ Ι Κ Η Δ Ι Α Τ Ρ Ι Β Η

Ι Ω Α Ν Ν Ι Ν Α 2 0 2 5



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΥΓΕΙΑΣ ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΟΥ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**«Καταγραφή και αξιολόγηση περιστατικών αναφυλαξίας σε
Παιδιατρικά Τμήματα/ Κλινικές της Ελλάδας για χρονικό
διάστημα δύο ετών»**

**ΧΙΑΜΠΟΥ Δ. ΕΥΑΝΘΙΑ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ- ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΟΣ**

Δ Ι Δ Α Κ Τ Ο Ρ Ι Κ Η Δ Ι Α Τ Ρ Ι Β Η

Ι Ω Α Ν Ν Ι Ν Α 2 0 2 5

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος

Ημερομηνία αίτησης της κ. Χιάμπου Ευανθίας: 04-12-2017

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. αριθμ. 890α/07-05-2019

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπουσα:

Τσαμπούρη Σοφία, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Παιδοαλλεργιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη:

Χαλιάσος Νικόλαος, Καθηγητής Παιδιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Πρίφτης Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής-Παιδοπνευμονολογίας του Τμήματος Ιατρικής του ΕΚΠΑ

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 11-11-2022

«Καταγραφή και αξιολόγηση περιστατικών αναφυλαξίας σε Παιδιατρικά Τμήματα/Κλινικές της Ελλάδας για χρονικό διάστημα δύο ετών»

Ανασυγκρότηση Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. 1133α/28-01-2025

Επιβλέπουσα:

Τσαμπούρη Σοφία, Καθηγήτρια Παιδιατρικής με έμφαση στην Παιδοαλλεργιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη:

Σέρμπης Αναστάσιος, Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής με έμφαση στην Παιδιατρική Ενδοκρινολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Λαδομένου Φανή, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής με έμφαση στην Παιδιατρική Λοιμωξιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 1147α/13-05-2025

1. Τσαμπούρη Σοφία, Καθηγήτρια Παιδιατρικής με έμφαση στην Παιδοαλλεργιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Σέρμπης Αναστάσιος, Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής με έμφαση στην Παιδιατρική Ενδοκρινολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Λαδομένου Φανή, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής με έμφαση στην Παιδιατρική Λοιμωξιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Δούρος Κωνσταντίνος, Καθηγητής Παιδιατρικής-Παιδιατρικής Πνευμονολογίας του Τμήματος Ιατρικής του ΕΚΠΑ
5. Μαυρουδή Αντιγόνη, Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Παιδιατρικής Αλλεργιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του ΑΠΘ
6. Σιώμου Αικατερίνη, Καθηγήτρια Παιδιατρικής με έμφαση στην Παιδιατρική Νεφρολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Γιάπρος Βασίλειος, Καθηγητής Παιδιατρικής-Νεογνολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 06-06-2025

Ιωάννινα 13-11-2025

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Σπυρίδων Κονιτσιώτης

Καθηγητής Νευρολογίας



Η Αναπληρώτρια Γραμματέας του Τμήματος

Ιωάννα Ντούβλη

Πάντα στὸ νοῦ σου ν᾿άχῃς τὴν Ἰθάκη.
Τὸ φθάσιμον ἐκεῖ εἶν' ὁ προορισμός σου.

Ἀλλὰ μὴ βιάζῃς τὸ ταξείδι διόλου.
Καλλίτερα χρόνια πολλὰ νὰ διαρκέσει.
Καὶ γέρος πιά ν' ἀράξῃς στὸ νησί,
πλούσιος μὲ ὅσα κέρδισες στὸν δρόμο,
μὴ προσδοκώντας πλούτη νὰ σὲ δώσῃ ἡ Ἰθάκη.

Ἡ Ἰθάκη σ' ἔδωκε τ' ὥραϊο ταξίδι.
Χωρὶς αὐτὴν δὲν θ᾿ἀβγαίνες στὸν δρόμο.
Ἄλλα δὲν ἔχει νὰ σὲ δώσῃ πιά.

Κι ἂν πτωχικὴ τὴν βρῇς, ἡ Ἰθάκη δὲν σὲ γέλασε.
Ἔτσι σοφὸς ποὺ ἔγινες, μὲ τόση πείρα,
ἤδη θὰ τὸ κατάλαβες ἡ Ἰθάκη τί σημαίνουν.

Κ. Π. Καβάφης, Ἰθάκη, 1910

Στους γονείς μου, Δημήτρη και Γεωργία

Στην κόρη μου Γεωργία

Στον σύζυγό μου Νίκο

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Με την ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής, αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όλους εκείνους που συνέβαλαν στην επιτυχή έκβαση αυτής της απαιτητικής και γόνιμης επιστημονικής διαδρομής.

Καταρχάς, θα ήθελα ευχαριστήσω ιδιαίτερα την επιβλέπουσα κ. Σοφία Τσαμπούρη, Καθηγήτρια Παιδιατρικής με έμφαση στην Παιδοαλλεργιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε αναθέτοντας μου την εκπόνηση της συγκεκριμένης διατριβής, για την πολύτιμη επιστημονική καθοδήγηση αλλά και την υποστήριξή της σε όλη τη διάρκεια της παρούσας μελέτης.

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στα έτερα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, στον κ. Σέρμπε Αναστάσιο, Επίκουρο Καθηγητή Παιδιατρικής με έμφαση στην Παιδιατρική Ενδοκρινολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και στην κ. Λαδομένου Φανή, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής με έμφαση στην Παιδιατρική Λοιμωξιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου για τις πολύτιμες επισημάνσεις τους κατά τη διαδικασία συγγραφής της διατριβής. Ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω και στα μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής για την πρόθυμη συμμετοχή τους στην κρίση της διδακτορικής μου διατριβής.

Τις θερμές μου ευχαριστίες για τη καθοριστική συμβολή τους στη διεκπεραίωση της διατριβής θα ήθελα να απευθύνω στους συναδέλφους παιδιάτρους των συμμετεχόντων Παιδιατρικών Τμημάτων, οι οποίοι αποδέχτηκαν με ιδιαίτερη προθυμία την πρόσκλησή μας να συμμετάσχουν στη μελέτη μας, συλλέγοντας και καταγράφοντας τα περιστατικά αναφυλαξίας που προέκυψαν καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Θα ήταν μεγάλη παράλειψη εκ μέρους μου να μην ευχαριστήσω όλους εκείνους τους μικρούς ασθενείς και τους γονείς τους, χωρίς τη συμβολή των οποίων η διατριβή αυτή δε θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί.

Τέλος, το πιο μεγάλο "ευχαριστώ" ανήκει δικαιωματικά στα μέλη της οικογένειάς μου, στα οποία και αφιερώνεται η παρούσα διατριβή. Η ολοκλήρωση της διδακτορικής μου διατριβής θα ήταν κυριολεκτικά αδύνατη χωρίς την ηθική και έμπρακτη συμπαράσταση της οικογένειάς μου. Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου, Δημήτρη και Γεωργία, οι οποίοι δέχτηκαν με μεγάλη χαρά και στήριξαν με κάθε δυνατό τρόπο την επιθυμία μου για συνέχιση των σπουδών μου, στο σύζυγο μου Νίκο που υπήρξε ενθαρρυντής και συμπαραστάτης και στη μονάκριβη κόρη μου Γεωργία, που αποτελεί τη μεγαλύτερη πηγή έμπνευσης.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	1
ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ.....	4
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	5
Εισαγωγή	6
1.1 Ιστορική αναδρομή.....	7
1.2 Ορισμός.....	9
1.3 Κριτήρια διάγνωσης.....	10
1.4 Επιδημιολογία	11
1.4.1 Γενικά	11
1.4.2 Επίπτωση- Επιπολασμός	12
1.4.3 Συσχέτιση με ηλικία, φύλο, εκλυτικό παράγοντα και γεωγραφική περιοχή.....	14
1.4.4 Θνητότητα-Θνησιμότητα.....	15
1.5 Αίτια- Εκλυτικοί παράγοντες	16
1.5.1 Γενικά	16
1.5.2 Τροφικά αίτια	17
1.5.3 Φάρμακα	19
1.5.5 Ιδιοπαθής αναφυλαξία (ΙΑ)	20
1.5.6 Αναφυλαξία μετά από άσκηση.....	21
1.6 Παθοφυσιολογία	22
1.6.1 Μηχανισμοί αναφυλαξίας	22
1.6.2 Ανοσολογικά μεσολαβούμενη αντίδραση- μη IgE εξαρτώμενη.....	27
1.6.3 Ιδιοπαθής αναφυλαξία.....	28
1.7 Φαινότυποι και ενδότυποι αναφυλαξίας	28
1.8 Παράγοντες κινδύνου και συν-παράγοντες.....	31
1.9. Κλινικά σημεία και συμπτώματα	33
1.10 Ταξινόμηση βαρύτητας αναφυλαξίας.....	35
1.11 Διφασική, ανθεκτική και παρατεινόμενη αναφυλαξία.....	37
1.11.1. Διφασική αναφυλαξία.....	37
1.11.2 Ανθεκτική αναφυλαξία.....	38
1.11.3 Παρατεινόμενη αναφυλαξία	39
1.12 Διάγνωση- Εργαστηριακός έλεγχος.....	39
1.13 Διαφορική διάγνωση	43

1.14 Θεραπευτική αντιμετώπιση	44
1.14.1 Αντιμετώπιση οξέος επεισοδίου	44
1.14.2. Μακροχρόνια αντιμετώπιση	50
2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	53
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	54
3. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	55
3.1 Υλικό της μελέτης	55
3.2 Μεθοδολογία της μελέτης	56
3.3 Στατιστική ανάλυση	58
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	59
4.1 Δημογραφικά στοιχεία.....	59
4.2 Ατομικό αναμνηστικό.....	60
4.3 Κληρονομικό ιστορικό.....	63
4.4 Προηγούμενα Νοσήλια.....	64
4.5 Πιθανός εκλυτικός παράγοντας	64
4.6 Προ τη νοσηλείας φαρμακευτική αγωγή.....	68
4.7 Κλινική εικόνα αναφυλαξίας	69
4.8 Παρούσα Νοσηλεία	75
4.9 Μακροχρόνια αντιμετώπιση	78
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	80
6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	87
7. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ	91
8. SUMMARY	93
9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	95
10. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	110
Ερωτηματολόγια αναφυλαξίας A+B.....	110

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

AAAAI /ACAAI	Αμερικανική Ακαδημία Αλλεργίας, Άσθματος και Ανοσολογίας/ Αμερικανικό Κολλέγιο Αλλεργίας, Άσθματος και Ανοσολογίας
AAA	Αναφυλαξία μετά από άσκηση
AY	Αντίδραση υπερευαισθησίας
ΑΠ	Αρτηριακή πίεση
ASCIA	Αυστραλιανή Εταιρεία Κλινικής Ανοσολογίας και Αλλεργίας
EAACI	Ευρωπαϊκή Ακαδημία Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας
FDA	Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ
ΙΑ	Ιδιοπαθής αναφυλαξία
IgE	Ειδική ανοσοσφαιρίνη Ε
IL	Ιντερλευκίνη
ΜΣΑΦ	Μη στερεοειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα
mAbs	Μονοκλωνικά αντισώματα
NIAID	Εθνικό Ινστιτούτο Αλλεργίας και Λοιμωδών Νοσημάτων
NORA	Ευρωπαϊκό Δίκτυο Σοβαρών Αλλεργικών Αντιδράσεων
PAF	Παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων
PEF	Μέγιστη εκπνευστική ροή
ΠΟΑ	Παγκόσμιος Οργανισμός Αλλεργιολογίας
ΣΑΠ	Συστολική αρτηριακή πίεση
TAAA	Τροφοεξαρτώμενη αναφυλαξία μετά από άσκηση
TNF-α	Παράγοντας νέκρωσης όγκου-α
WAO	Παγκόσμιος Οργανισμός Αλλεργιολογίας
WHO ICD-11	Ταξινόμηση ασθενειών Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (11η έκδοση).

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Η αναφυλαξία αποτελεί σοβαρή αλλεργική αντίδραση, την επικινδυνότερη του φάσματος των αλλεργικών αντιδράσεων που συχνά, όμως, υποδιαγιγνώσκεται. Σύμφωνα με τον πιο πρόσφατο ορισμό του Παγκόσμιου Οργανισμού Αλλεργίας, πρόκειται για σοβαρή συστηματική αντίδραση υπερευαισθησίας, με συνήθως οξεία έναρξη, που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο. Η σοβαρή αναφυλαξία χαρακτηρίζεται από, δυνητικά απειλητικά για τη ζωή, συμβάντα στους αεραγωγούς, την αναπνοή ή/και το καρδιαγγειακό και μπορεί να εκδηλωθεί χωρίς τυπικά συμπτώματα από το δέρμα ή παρουσία καρδιαγγειακού σοκ. Για τον λόγο αυτό, απαιτεί άμεση αναγνώριση και επιθετική αντιμετώπιση από τους επαγγελματίες υγείας (1).

Παρά το γεγονός ότι η επίπτωση της αναφυλαξίας είναι δύσκολο να προσδιοριστεί με ακρίβεια, πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση αναφέρει πως η επίπτωση της αναφυλαξίας στον παιδιατρικό πληθυσμό ποικίλει ευρέως μεταξύ των διαφόρων χωρών και κυμαίνεται μεταξύ 1761 ανά 100.000 ανθρωποέτη για την αναφυλαξία ανεξαρτήτου αιτιολογίας και 1-77 ανά 100.000 ανθρωποέτη για την τροφική αναφυλαξία (2). Οι περισσότερες μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η επίπτωση έχει αυξηθεί τις τελευταίες δεκαετίες, κυρίως στον παιδιατρικό πληθυσμό, γεγονός που αντανakλάται στην αυξητική τάση που παρατηρείται τα τελευταία έτη, τόσο στις επισκέψεις στα ΤΕΠ, όσο και στις νοσηλείες λόγω αναφυλαξίας (3-7). Αντίστοιχα επιδημιολογικά δεδομένα απουσιάζουν από τον παιδιατρικό πληθυσμό της Ελλάδας (8). Ως ένα συνεχώς αυξανόμενο πρόβλημα δημόσιας υγείας, είναι σημαντικό οι επαγγελματίες υγείας να είναι εξοικειωμένοι με την αναγνώριση και τη διαχείριση αυτής της κλινικής οντότητας.

Η ενδομυϊκή χορήγηση αδρεναλίνης αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στη θεραπεία της αναφυλαξίας και θα πρέπει να χορηγείται χωρίς καθυστέρηση, ακόμη και σε υποψία επικείμενης αναφυλαξίας, καθώς αποτρέπει την εξέλιξη της αναφυλακτικής αντίδρασης και μειώνει τη θνησιμότητα, τα ποσοστά νοσηλείας και την πιθανότητα διφασικών αντιδράσεων (9-15). Εξίσου σημαντική σε κάθε ασθενή που έχει εκδηλώσει αναφυλαξία είναι η μακροχρόνια αντιμετώπιση, που έχει ως σκοπό την πρόληψη αλλά και την αποτελεσματική αντιμετώπιση πιθανών μελλοντικών αναφυλακτικών επεισοδίων. Αυτό επιτυγχάνεται με τη συνταγογράφηση συσκευής αυτοενιέμενης αδρεναλίνης, με την κατάλληλη εκπαίδευση του ασθενούς και του περιβάλλοντος του καθώς επίσης και με την παραπομπή σε αλλεργιολόγο για την ταυτοποίηση του υπεύθυνου αλλεργιογόνου αλλά και για την πρόληψη πιθανού μελλοντικού επεισοδίου (1,16-17).

Παρότι έχουν θεσπιστεί κατευθυντήριες οδηγίες από διεθνείς κι εθνικούς φορείς, τόσο για την αναγνώριση όσο και την αντιμετώπιση της αναφυλαξίας, η εφαρμογή τους παραμένει μη ικανοποιητική από μεγάλο ποσοστό των επαγγελματιών υγείας (18-21).

Κύριος στόχος, λοιπόν, της μελέτης ήταν η καταγραφή και αξιολόγηση των ακολουθούμενων διαγνωστικών και θεραπευτικών πρακτικών που εφαρμόζονται στα Παιδιατρικά Τμήματα της Ελλάδας σε παιδιά που διαγιγνώσκονται με αναφυλαξία καθώς επίσης και να εκτιμηθεί, αν έπειτα από παρέμβαση ενημερωτικού χαρακτήρα, παρατηρήθηκε βελτίωση στη διαχείριση των αναφυλακτικών επεισοδίων από τους επαγγελματίες υγείας.

1.1 Ιστορική αναδρομή

Η ανακάλυψη του φαινομένου της αναφυλαξίας στις αρχές του 20^{ου} αιώνα αποτέλεσε σημαντικό ορόσημο στην ιστορία της Αλλεργιολογίας.

Παρά το γεγονός ότι ο όρος "αναφυλαξία" χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1902 από τους Γάλλους ερευνητές Charles Richet (1850–1935) και Paul Portier (1866–1962), αναφορές στο φαινόμενο εντοπίζονται ήδη από την αρχαιότητα. Συγκεκριμένα, η πρώτη αναφορά σε περιστατικό αναφυλακτικής αντίδρασης αφορά τον Αιγύπτιο Φαραώ Menes που έζησε στην Άβυδο περί τον 26^ο αιώνα π.Χ. Βάσει των ιερογλυφικών που ανευρέθηκαν στον τάφο του, πιθανολογείται ότι ο θάνατός του προήλθε από νυγμό σφήκας, αν και η άποψη αυτή αμφισβητείται από πολλούς μελετητές (22-23).

Το 1699, άρθρο του Βενεδικτίνου μοναχού Udalricus Staudigelius (Ulrich Staudigl) γραμμένο στα Λατινικά («De curiosis post apum ictus symptomatibus»), περιγράφει λεπτομερώς για πρώτη φορά μια ασυνήθιστη αντίδραση σε δήγμα μέλισσας, ενώ η πρώτη ιατρική περιγραφή αναφυλακτικής αντίδρασης από δήγμα εντόμου προέρχεται από τον Γάλλο Δρ. Desbrest το 1765 και αφορά σε έναν 30χρονο άνδρα, ο οποίος κατέληξε λίγη ώρα μετά από δήγμα μέλισσας στο βλέφαρο, κατά τη διάρκεια εργασιών στον κήπο του. Το 1839, ο François Magendie, περιέγραψε για πρώτη φορά το φαινόμενο της αναφυλαξίας μέσω πειραμάτων, αναφέροντας πως κάποια πειραματόζωα (κουνέλια) δεν επιβίωναν έπειτα από τη δεύτερη ή τρίτη έγχυση ωοαλβουμίνης.

Στα χρόνια που ακολούθησαν καταγράφηκαν παρόμοιες αντιδράσεις έπειτα από επαναλαμβανόμενες εγχύσεις ξένων πρωτεϊνών, σε δόσεις, προηγούμενως ανεκτές από τα πειραματόζωα. Ωστόσο, οι αντιδράσεις αυτές αποδόθηκαν σε άλλα αίτια, όπως για παράδειγμα σε δηλητηριώδεις ουσίες ή τοξίνες, ενώ άλλες θεωρήθηκαν τυχαία φαινόμενα, με αποτέλεσμα η

πιθανότητα ανακάλυψης ενός νέου φαινομένου, αυτού της αναφυλαξίας, να διαλάθει επί σειρά ετών της προσοχής των ερευνητών.

Αυτό, λοιπόν, που δεν κατόρθωσαν να αξιολογήσουν όλοι οι προηγούμενοι ερευνητές, την πιθανότητα δηλαδή της μη αναμενόμενης, δυσμενούς έκβασης κατά την προσπάθεια πρόκλησης ανοσίας σε μια τοξική ουσία, επετεύχθη τελικά από τους Portier and Richet το 1902. Αναλυτικότερα, το 1901, ο πρίγκιπας Αλβέρτος Ι του Μονακό κάλεσε τους Γάλλους ερευνητές Richet και Portier σε κρουαζιέρα επιστημονικού χαρακτήρα με κατεύθυνση το αρχιπέλαγος του Πράσινου Ακρωτηρίου και τους πρότεινε να μελετήσουν την ακτινοτοξίνη ενός είδους μέδουσας, με το όνομα Physalia Physalis, που αφθονούσε στις νότιες θάλασσες και ήταν εξαιρετικά επικίνδυνη για τον άνθρωπο. Στη συνέχεια, κατά την επιστροφή τους στο Παρίσι, οι ερευνητές εργάστηκαν με στόχο την παραγωγή κάποιου εμβολίου ή ορού κατά του δηλητηρίου της μέδουσας. Χρησιμοποίησαν ως πηγή τοξίνης την Actinaria ή ανεμώνη της θάλασσας, που προκαλούσε τοξικές αντιδράσεις παρόμοιες με αυτές της Physalia και βρισκόταν σε αφθονία κατά μήκος των Γαλλικών ακτών, ενώ ως πειραματόζωα, χρησιμοποίησαν σκύλους, με απώτερο σκοπό να τους καταστήσουν άνοσους στο δηλητήριο της ανεμώνης της θάλασσας. Αρχικά, λοιπόν, χορήγησαν μικρή ποσότητα τοξίνης, που ήταν απόλυτα ανεκτή από τα πειραματόζωα, αναμένοντας ότι με τις επόμενες δόσεις θα κατορθώσουν να ανοσοποιήσουν τους σκύλους. Αυτό όμως που τελικά παρατήρησαν ήταν πως, με την επανάληψη της ίδιας δόσης τοξίνης δύο έως τρεις εβδομάδες αργότερα, σε κάποια από πειραματόζωα προκλήθηκαν συμπτώματα καταπληξίας, τα οποία και κατέληξαν μέσα σε λίγα λεπτά από την έγχυση. Ο Richet, όταν ενημερώθηκε από τον Portier για την απρόσμενη αυτή εξέλιξη του πειράματός τους, αντιλήφθηκε από την πρώτη στιγμή ότι πρόκειται για μια νέα ανακάλυψη, για την οποία έπρεπε να επιλέξει την κατάλληλη ονομασία ("C'est un phenomene nouveau, il faut le baptiser!"). Στην αναζήτηση, λοιπόν, ενός όρου που θα περιέγραφε την «έλλειψη προστασίας», αρχικά πρότεινε τον όρο «αφυλαξία» (ελληνικό α-στερητικό = άρνηση). Ωστόσο, χάριν ευφωνίας, προτίμησε τελικά τον όρο «αναφυλαξία» (1-6). Για την περιγραφή του αυτή ο Richet βραβεύτηκε το 1913 με το Nobel Φυσιολογίας και Ιατρικής «σε αναγνώριση της συνεισφοράς του στο χώρο των αναφυλακτικών αντιδράσεων». Αξίζει να αναφερθεί η σεμνή δήλωση του στην τελετή βράβευσης: "Η ανακάλυψη της αναφυλαξίας δεν είναι καθόλου το αποτέλεσμα σκέψης, αλλά απλής παρατήρησης, σχεδόν τυχαίας. Δεν είχε άλλη αξία πέρα του να μην αρνηθώ να δω τα γεγονότα που παρουσιάστηκαν πριν από εμένα, με απόλυτα εμφανή τρόπο"(23-27).

Στα χρόνια που ακολούθησαν ο όρος αναφυλαξία συνάντησε ευρεία αποδοχή από την επιστημονική κοινότητα και συνετέλεσε στην περαιτέρω κατανόηση των αλλεργικών νοσημάτων.

1.2 Ορισμός

Η αναφυλαξία αποτελεί σοβαρή αλλεργική αντίδραση, την επικινδυνότερη του φάσματος των αλλεργικών αντιδράσεων (28). Ετυμολογικά, ο όρος αναφυλαξία προέρχεται από τις λέξεις «άνά» δηλ. «κατά, ενάντια» και «φύλαξις» δηλ. «προστασία» και χρησιμοποιήθηκε, όπως αναλύθηκε παραπάνω, για πρώτη φορά το 1902 από τους Richet και Portier για να περιγράψουν την κατάσταση εκείνη όπου ο οργανισμός αντί να προφυλάσσεται μετά από διαδοχικές δόσεις ανοσοποίησης, αναπτύσσει έντονη αντίδραση υπερευαισθησίας (23).

Στη διεθνή βιβλιογραφία συναντάται πληθώρα ορισμών, οι πιο διαδεδομένοι από τους οποίους αναγράφονται στον **Πίνακα 1**. Εντούτοις, δεν υπάρχει κάποιος καθολικά αποδεκτός για την αναφυλαξία. Το 2020 η Επιτροπή Αναφυλαξίας του Παγκόσμιου Οργανισμού Αλλεργιολογίας (ΠΟΑ) όρισε την αναφυλαξία ως "σοβαρή συστηματική αντίδραση υπερευαισθησίας, με συνήθως οξεία έναρξη, που μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο. Η σοβαρή αναφυλαξία χαρακτηρίζεται από, δυνητικά απειλητικά για τη ζωή, προβλήματα από αεραγωγούς, αναπνοή ή/και κυκλοφορικό και μπορεί να συμβεί απουσία τυπικής δερματικής συμμετοχής ή κυκλοφορικού σοκ" (1).

NIAID 2006(9)	"Σοβαρή αλλεργική αντίδραση με οξεία έναρξη που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο"
AAAAI/ACAAI 2010(29)	"Οξεία, απειλητική για τη ζωή, συστηματική αντίδραση με ποικίλους μηχανισμούς, κλινική συμπτωματολογία και βαρύτητα, που προκαλείται από την ταχεία απελευθέρωση μεσολαβητών από τα μαστοκύτταρα και τα βασεόφιλα."
WAO 2011(30)	"Σοβαρή, απειλητική για τη ζωή, γενικευμένη ή συστηματική αντίδραση υπερευαισθησίας". "Σοβαρή αλλεργική αντίδραση με οξεία έναρξη που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο"
EAACI 2013(31)	"Σοβαρή, απειλητική για τη ζωή, γενικευμένη ή συστηματική αντίδραση υπερευαισθησίας" "Οξεία, δυνητικά απειλητική, πολυοργανική αλλεργική αντίδραση"
ASCIA 2016 (32)	"Σοβαρή, με οξεία έναρξη, αλλεργική αντίδραση που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο." "Η σοβαρή αναφυλαξία χαρακτηρίζεται από απειλητική για τη ζωή απόφραξη του ανώτερου αναπνευστικού, βρογχόσπασμο και/ή υπόταση"
WHO ICD-11 2019(1)	"Σοβαρή, απειλητική για τη ζωή, συστηματική αντίδραση υπερευαισθησίας που χαρακτηρίζεται από οξεία έναρξη, με δυνητικά απειλητικά για τη ζωή προβλήματα από αεραγωγούς, αναπνοή και κυκλοφορικό και που συνήθως, αν και όχι πάντα, συσχετίζεται με αλλαγές από το δέρμα και τους βλεννογόνους"

Πίνακας 1. Οι πιο διαδεδομένοι ορισμοί αναφυλαξίας στη βιβλιογραφία

1.3 Κριτήρια διάγνωσης

Η έλλειψη διεθνώς αναγνωρισμένων κριτηρίων για τη διάγνωση της αναφυλαξίας, σε συνδυασμό με το ευρύ φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων και την έλλειψη εργαστηριακών εξετάσεων που να επιβεβαιώνουν άμεσα και με ακρίβεια τη διάγνωση, αποτέλεσε τροχοπέδη σε μελέτες σχετικές με την επιδημιολογία και την παθοφυσιολογία της αναφυλαξίας. Κυρίως όμως, είχε σαν επακόλουθο την δημιουργία σύγχυσης μεταξύ των επαγγελματιών υγείας όσον αφορά την αναγνώριση και τη διαχείριση των περιστατικών αναφυλαξίας, με αποτέλεσμα τη συχνά λανθασμένη διάγνωση και, ως εκ τούτου, τη μη ενδεδειγμένη αντιμετώπισή τους (9,18,33-34).

Για πρώτη φορά το 2006, σε μια προσπάθεια επίλυσης του παραπάνω προβλήματος, προτάθηκαν κριτήρια για τη διάγνωση της αναφυλαξίας από το Εθνικό Ινστιτούτο Αλλεργίας και Λοιμωδών Νόσων και την ομάδα Τροφικής Αλλεργίας και Αναφυλαξίας, προκειμένου να ικανοποιηθούν τόσο οι κλινικές όσο και οι ερευνητικές ανάγκες, τα οποία υιοθετήθηκαν ακολούθως από τον ΠΟΑ (9,30). Το 2020 η Επιτροπή Αναφυλαξίας του ΠΟΑ πρότεινε την αναθεώρηση των παραπάνω κριτηρίων αναφυλαξίας, με στόχο την απλοποίηση της διάγνωσης και, ως εκ τούτου, την καλύτερη διαχείριση των περιστατικών αναφυλαξίας. Σύμφωνα με τα νέα, τροποποιημένα κριτήρια, η αναφυλαξία αποτελεί πολύ πιθανή διάγνωση όταν πληρείται οποιοδήποτε από τα ακόλουθα δύο κριτήρια (Εικόνα 1) (1,28):

1 .Νόσος οξείας έναρξης (λεπτά έως αρκετές ώρες) με ταυτόχρονη συμμετοχή του δέρματος, βλεννογόνων ή και των δύο (π.χ. γενικευμένη κνίδωση, κνησμός, ή αιφνίδια ερυθρότητα προσώπου, οίδημα χειλέων/ γλώσσας/ σταφυλής)

ΚΑΙ συνύπαρξη τουλάχιστον ενός από τα ακόλουθα:

- Συμμετοχή από το αναπνευστικό (π.χ. δύσπνοια, βρογχόσπασμος, σιγμός, μειωμένη μέγιστη εκπνευστική ροή, υποξαιμία)
- Μειωμένη αρτηριακή πίεση (ΑΠ)* ή σχετιζόμενα συμπτώματα δυσλειτουργίας οργάνου στόχου (π.χ. υποτονία, συγκοπή, ακράτεια)
- Σοβαρά συμπτώματα από το γαστρεντερικό (π.χ. σοβαρό κολικοειδές κοιλιακό άλγος, επαναλαμβανόμενοι έμετοι), κυρίως μετά από έκθεση σε μη τροφικά αίτια 2. Οξείας έναρξης υπόταση ή βρογχόσπασμος ή λαρυγγική συμμετοχή (π.χ. εισπνευστικός συριγμός, φωνητικές αλλαγές, οδυνοφαγία), μετά από έκθεση σε

γνωστό ή πιθανό αλλεργιογόνο για τον συγκεκριμένο ασθενή (λεπτά έως αρκετές ώρες), ακόμη και σε απουσία τυπικής δερματικής συμμετοχής.

Τέλος, όσον αφορά στην ακρίβεια των αναθεωρημένων κριτηρίων στη διάγνωση της αναφυλαξίας, πρόσφατη μελέτη αναφέρει ευαισθησία 93,4% και ειδικότητα 72,7%, με αρνητική προγνωστική αξία 95,9% (35).

1.4 Επιδημιολογία

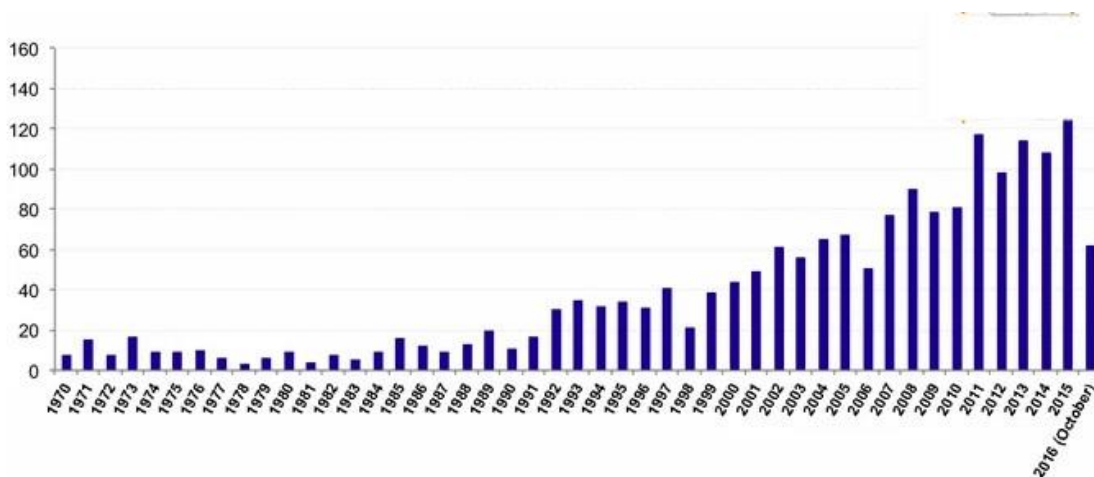
1.4.1 Γενικά

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, η συχνότητα εμφάνισης των αλλεργικών νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, παρουσιάζει ραγδαία αύξηση παγκοσμίως. Ωστόσο, η γνώση της επιδημιολογίας της αναφυλαξίας δεν είναι τόσο ανεπτυγμένη συγκριτικά με τις υπόλοιπες αλλεργικές παθήσεις (3,36).

Ακριβής καθορισμός της επίπτωσης και του επιπολασμού της αναφυλαξίας είναι δύσκολο να επιτευχθεί για πολλούς λόγους. Αρχικά, όσον αφορά το φαινόμενο της αναφυλαξίας, είναι γεγονός ότι συχνά υποδιαγιγνώσκεται, καθώς η κλινική εικόνα δεν είναι πάντα ξεκάθαρη και πολλά από τα σημεία και συμπτώματα είναι μη ειδικά. Καθίσταται, επομένως, πολλές φορές δύσκολη τόσο η αναγνώριση της από τον ίδιο τον ασθενή ή από τα άτομα του περιβάλλοντος του, όσο και η διάγνωση του φαινομένου από τους επαγγελματίες υγείας, ειδικά στις περιπτώσεις όπου απουσιάζουν οι δερματικές εκδηλώσεις. Επιπλέον, στην περίπτωση που πρόκειται για το πρώτο αναφυλακτικό επεισόδιο, όταν η κλινική εικόνα είναι ήπια ή όταν δεν αναγνωρίζεται προφανές αίτιο (ιδιοπαθής αναφυλαξία), η διάγνωση της αναφυλαξίας μπορεί να διαλάθει. Επίσης, τα επεισόδια αναφυλαξίας ποικίλλουν σε σοβαρότητα και κάποια από αυτά υποχωρούν αυτόματα, χωρίς να απαιτείται η λήψη θεραπευτικής αγωγής. Στην περίπτωση αυτή, ο ασθενής πιθανότατα να μην αναζητήσει ιατρική φροντίδα, με αποτέλεσμα το επεισόδιο να παραμείνει αδιάγνωστο. Δεδομένου όμως ότι τα αρχεία καταγραφής των νοσοκομείων αποτελούν τη μεγαλύτερη και σημαντικότερη πηγή άντλησης των δεδομένων που χρησιμοποιούνται στις διάφορες επιδημιολογικές μελέτες, είναι αναμενόμενο ο πραγματικός αριθμός των περιστατικών αναφυλαξίας να υποεκτιμάται έως ένα βαθμό, καθώς πολλά από τα περιστατικά δεν καταλήγουν ποτέ στο νοσοκομείο. Τροχοπέδη στη μελέτη της επιδημιολογίας της αναφυλαξίας αποτέλεσε η, μέχρι πρόσφατα, απουσία ευρέως αποδεκτού ορισμού και διαγνωστικών κριτηρίων, όπως επίσης

και η ανεπάρκεια της διεθνούς στατιστικής ταξινόμησης νόσων (ICD: International Classification of Diseases codes), όπου τόσο η πιο πρόσφατη ICD-10 όσο και η παλαιότερη ICD-9 περιέχουν αναφορές μόνο για την αναφυλακτική καταπληξία (shock), χωρίς να υπάρχει δυνατότητα ταξινόμησης των αναφυλακτικών επεισοδίων βάσει του εκλυτικού παράγοντα. Τέλος, διαφορές στη μεθοδολογία, τους διαγνωστικούς αλγορίθμους και τον πληθυσμό της εκάστοτε μελέτης, καθιστούν δύσκολη τη σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ των διαφόρων μελετών και επισφαλής την εξαγωγή γενικευμένων συμπερασμάτων σχετικά με την επιδημιολογία της αναφυλαξίας (2-3,37-42).

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 15 ετών, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση τόσο στον αριθμό όσο και στην ποιότητα των μελετών σχετικά με την επιδημιολογία της αναφυλαξίας (**Διάγραμμα 1**). Παράλληλα όμως προέκυψαν και κάποια ερωτήματα, σχετικά με το αν η επίπτωση ή ο επιπολασμός αποτελεί το καλύτερο μέσο μέτρησης της συχνότητας της αναφυλαξίας στο γενικό πληθυσμό κι επίσης, αν η αύξηση στη επίπτωση της αναφυλαξίας τα τελευταία χρόνια είναι πραγματική ή απλά αποτέλεσμα αυξημένης ευαισθητοποίησης έναντι του φαινομένου (36).



Διάγραμμα 1. Αριθμός ετήσιων δημοσιεύσεων σχετικά με την επιδημιολογία της αναφυλαξίας *Πηγή: Pubmed central, αναζήτηση όρου «επιδημιολογία αναφυλαξίας» (Νοέμβριος, 2016). *Tanno et al. Allergy Asthma Clin Immunol (2018) (36).*

1.4.2 Επίπτωση- Επιπολασμός

Η επίπτωση της αναφυλαξίας παγκοσμίως εκτιμάται μεταξύ 50 και 112 επεισοδίων ανά 100.000 ανθρωποέτη, ενώ ο επιπολασμός μεταξύ 0,3% και 5,1%, με τα υψηλότερα ποσοστά να αφορούν τον παιδιατρικό πληθυσμό και κυρίως την ηλικιακή ομάδα 0 έως 4 ετών (36).

Παρά τον αυξανόμενο αριθμό δημοσιεύσεων σχετικά με την αναφυλαξία κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών, μέχρι και πρόσφατα, δεν υπήρχε δημοσίευση σχετική με την επιδημιολογία της αναφυλαξίας στο γενικό παιδιατρικό πληθυσμό σε παγκόσμιο επίπεδο. Το 2019 δημοσιεύτηκε συστηματική ανασκόπηση των Wang et al., στην οποία συμπεριλήφθηκαν 59 μελέτες από περισσότερες από 20 χώρες παγκοσμίως. Βάσει αυτής, η επίπτωση της αναφυλαξίας, ποικίλει ευρέως μεταξύ των διαφόρων χωρών και κυμαίνεται μεταξύ 1-761 ανά 100.000 ανθρωποέτη για την αναφυλαξία ανεξαρτήτου αιτιολογίας και 1-77 ανά 100.000 ανθρωποέτη για την τροφική αναφυλαξία ενώ ο επιπολασμός της κυμαίνεται από 0,04% έως 1,8% για την αναφυλαξία ανεξαρτήτου αιτιολογίας και από 0,3% έως 1,2% για την τροφοεξαρτώμενη αναφυλαξία. Λόγω της ετερογένειας των μελετούμενων πληθυσμών, η καθιέρωση μιας συνολικής εκτίμησης για την συχνότητα της αναφυλαξίας στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν κατέστη εφικτή (2).

Παρά το γεγονός ότι η επίπτωση και ο επιπολασμός της αναφυλαξίας ποικίλλει ευρέως ανάλογα με τον σχεδιασμό και τον πληθυσμό της εκάστοτε μελέτης, εντούτοις, οι περισσότερες μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η επίπτωση έχει αυξηθεί τις τελευταίες δεκαετίες, κυρίως στον παιδιατρικό πληθυσμό. Το γεγονός αυτό αντανακλάται στην αυξητική τάση που παρατηρείται τα τελευταία έτη, τόσο στις επισκέψεις στα ΤΕΠ, όσο και στις νοσηλείες λόγω αναφυλαξίας (2,4-6, 37,24,40,43-44).

Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ), οι Rudders et al. αναφέρουν ότι οι νοσηλείες λόγω τροφοεξαρτώμενης αναφυλαξίας σε παιδιά διπλασιάστηκαν κατά το διάστημα 2000-2009 (45), ενώ σε αναδρομική μελέτη των Motosue et al. σε αρχεία ασφαλισμένων στις ΗΠΑ αναφέρεται αυξανόμενη συχνότητα στις επισκέψεις στα ΤΕΠ λόγω αναφυλαξίας, από 14,2 ανά 100.000 πληθυσμού το 2005 σε 28,6 ανά 100.000 πληθυσμού το 2014, με ταυτόχρονη αύξηση στη συχνότητα της τροφοεξαρτώμενης αναφυλαξίας κατά 124%, κυρίως σε παιδιά ηλικίας 5 με 17 ετών (46).

Όσον αφορά τις ευρωπαϊκές χώρες, μελέτη σε Αγγλία και Ουαλία αναφέρει αύξηση κατά 615% (από 1,0 σε 7,0 ανά 100.000 άτομα ετησίως) στις νοσηλείες λόγω αναφυλαξίας κατά το διάστημα 1992-2012, ενώ οι εισαγωγές λόγω αναφυλαξίας από τροφές, σημείωσαν αύξηση της τάξεως του 137% στην ηλικιακή ομάδα 0-14 ετών. Σε πρόσφατη ανάλυση στοιχείων από το Ηνωμένο Βασίλειο που αφορά την περίοδο 1998-2018, αναφέρεται ετήσια αύξηση της τάξεως του 6,6% στη νοσηλεία παιδιών ηλικίας μικρότερης των 15 ετών εξαιτίας τροφοεξαρτώμενης αναφυλαξίας (4,44).

Μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2020 από τη Δυτική Αυστραλία βασισμένη σε καταγραφές περιστατικών αναφυλαξίας από αρχεία ασθενοφόρων, επισκέψεις στα ΤΕΠ, εισαγωγές σε νοσοκομεία και καταγραφές θανάτων, αναφέρει αύξηση των επεισοδίων από 15,4 στα 82,5 ανά 100.000 πληθυσμού για το χρονικό διάστημα 2002 έως 2013. Η μέση ετήσια αύξηση για την αναφυλαξία από τροφές ανέρχεται στο 9,2% και στο 10% για την αναφυλαξία αδιευκρίνιστης αιτιολογίας (47).

Εκτός από τις χώρες του Δυτικού Κόσμου, παρόμοια αυξητική τάση στις νοσηλείες λόγω αναφυλαξίας παρατηρείται και σε χώρες της Ασίας. Οι Wang et al. παρατήρησαν αύξηση στην επίπτωση της αναφυλαξίας από 2,46 σε 6,63 ανά 100.000 άτομα ανά έτος, κατά το διάστημα 2001 έως 2015, σε νοσηλευόμενα παιδιά στο Χονγκ Κονγκ, κυρίως σε παιδιά ηλικίας κάτω των 15 ετών με τροφοεξαρτώμενη αναφυλαξία. Ομοίως, πληθυσμιακή μελέτη από την Κορέα αναφέρει αύξηση του επιπολασμού κατά 1,7 φορές κατά τη διάρκεια πενταετίας 2010-2014, με την πιο αξιοσημείωτη άνοδο να σημειώνεται στις ηλικίες 0 έως 2 ετών (48-49).

1.4.3 Συσχέτιση με ηλικία, φύλο, εκλυτικό παράγοντα και γεωγραφική περιοχή

Η αναφυλαξία μπορεί να εκδηλωθεί σε οποιαδήποτε ηλικία, ακόμη και στη βρεφική, ενώ σύμφωνα με δεδομένα από μια καταγραφή περιστατικών αναφυλαξίας σε Ευρωπαϊκό επίπεδο, περισσότερο από το ένα τέταρτο των περιστατικών εκδηλώνεται σε άτομα ηλικίας μικρότερης των 18 ετών. Συγκεκριμένα στον παιδιατρικό πληθυσμό, η συχνότητα αναφυλαξίας ποικίλει μεταξύ των διαφορετικών ηλικιακών ομάδων και παρατηρείται σε μεγαλύτερο ποσοστό σε παιδιά ηλικίας 0-4 ετών (3,50-51).

Στην παιδική ηλικία και εφηβική ηλικία (<15 ετών), η αναφυλαξία εκδηλώνεται συχνότερα στο άρρεν φύλο, ενώ σε μεγαλύτερες ηλικίες, στο γυναικείο πληθυσμό, πιθανότατα λόγω της επίδρασης των ορμονών (37,52)

Οι τροφές αποτελούν τον συχνότερα απαντώμενο εκλυτικό παράγοντα αναφυλαξίας στον παιδιατρικό πληθυσμό, εν αντιθέσει με τους ενήλικες άνω των 30 ετών, όπου τα φάρμακα αναφέρονται ως το κυρίαρχο αίτιο αναφυλαξίας (38).

Η κατανομή της αναφυλαξίας ποικίλει σε σχέση με την γεωγραφική περιοχή βάσει μελετών από τις ΗΠΑ, την Αυστραλία και τη Χιλή. Πιο συγκεκριμένα, η συνταγογράφηση αυτοεπιμέλειας αδρεναλίνης, ως μια έμμεση ένδειξη για την επίπτωση της αναφυλαξίας, σε συνδυασμό με την επισκεψιμότητα στα ΤΕΠ αλλά και την νοσηλεία λόγω αναφυλαξίας, φαίνεται να είναι χαμηλότερη σε περιοχές όπου υπάρχει μεγαλύτερη έκθεση στο ηλιακό φως. Η χαμηλότερη

παραγωγή της βιταμίνης D εξαιτίας της μειωμένης έκθεσης στο φως του ήλιου, θα μπορούσε να εξηγήσει την υψηλότερη επίπτωση της αναφυλαξίας σε χώρες με λιγότερες ώρες ηλιακού φωτός (42,53-55).

1.4.4 Θνητότητα-Θνησιμότητα

Παρά το γεγονός ότι οι επισκέψεις στα ΤΕΠ και οι νοσηλείες λόγω αναφυλαξίας έχουν αυξηθεί τα τελευταία έτη, η πλειονότητα των μελετών επισημαίνει πως τα ποσοστά θνητότητας παραμένουν σε χαμηλά επίπεδα, πιθανότατα λόγω της βελτίωσης σε επίπεδο αναγνώρισης και διαχείρισης των περιστατικών (38,44,56-57). Εξαίρεση φαίνεται να αποτελούν τόσο η Αυστραλία, όπου σύμφωνα με τους Mullins et al. (58), παρατηρήθηκε αύξηση κατά 6,2% ετησίως στους θανάτους λόγω αναφυλαξίας ανεξαρτήτου αιτιολογίας, για τη χρονική περίοδο από το 1997 έως και το 2013 αλλά και η Γαλλία, όπου ο δείκτης θνητότητας φαίνεται να μειώνεται κατά 2% ετησίως τα τελευταία έτη (59). Ο θάνατος από αναφυλαξία αποτελεί εξαιρετικά σπάνιο γεγονός, με το δείκτη θνητότητας να κυμαίνεται από 0,5 έως 1 ανά εκατομμύριο πληθυσμού ανά έτος (37). Γενικά, εκτιμάται ότι το 0,1% των επισκέψεων του Τμήματος Επειγόντων Περιστατικών και το 1% των νοσηλειών που αφορούν περιστατικά αναφυλαξίας, έχει θανατηφόρα έκβαση (56-57). Εκτιμήσεις σχετικά με τη θνησιμότητα από αναφυλαξία βασίζονται τυπικά σε αναδρομικές, μεταθανάτιες και πληθυσμιακές μελέτες με αποτέλεσμα να υποεκτιμάται πιθανά ο δείκτης θνητότητας, καθώς η αναφυλαξία δεν αναγνωρίζεται πάντα και τα δεδομένα από τα μητρώα ασθενών συχνά είναι ελλιπή (60-61). Σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση από τους Perez-Codesido et al. (2020), η συχνότητα εμφάνισης θανατηφόρας αναφυλαξίας εκτιμήθηκε στο 0,002-2,51 ανά εκατομμύριο ατόμων ανά έτος, με τα υψηλότερα ποσοστά θνητότητας να παρατηρούνται σε Αυστραλία σε σχέση με Ευρώπη, Νότια Αμερική και Ασία. Πιο αναλυτικά, οι θάνατοι από αναφυλαξία λόγω φαρμάκων και δηγμάτων εντόμων κυμαίνονται μεταξύ 0,004 έως 0,56 και 0,02 έως 0,61 ανά 1.000.000 ανθρωποέτη, αντίστοιχα, με μικρότερα ποσοστά θνητότητας να παρατηρούνται στην τροφοεξαρτώμενη αναφυλαξία (0,002 έως 0,9 ανά 1.000.000 ανθρωποέτη) (60).

Η προχωρημένη ηλικία, το ιστορικό προηγούμενου αναφυλακτικού επεισοδίου, υποκείμενες συννοσηρότητες όπως το άσθμα, οι καρδιαγγειακές παθήσεις και οι διαταραχές μαστοκυττάρων καθώς επίσης η απουσία δερματικών εκδηλώσεων και η όρθια θέση του ασθενούς κατά τη διάρκεια εκδήλωσης του επεισοδίου αποτελούν παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση θανατηφόρου αναφυλακτικής αντίδρασης (44,57,62-63). Αυξημένο κίνδυνο θανατηφόρας έκβασης διατρέχουν επίσης οι ασθενείς στους οποίους καθυστερεί η χορήγηση αδρεναλίνης (38).

Θανατηφόρα περιστατικά αναφυλαξίας λόγω φαρμάκων και δηλητηρίου εντόμων εμφανίζονται συχνότερα στον ενήλικο πληθυσμό μεγαλύτερης ηλικίας (>60 ετών), σε αντίθεση με την θανατηφόρα αναφυλαξία από τροφικά αίτια που παρατηρείται συχνότερα σε μικρότερες ηλικίες, με κορύφωση την δεύτερη και τρίτη δεκαετία.

Τα φάρμακα συνιστούν το συχνότερο αίτιο θανατηφόρου αναφυλαξίας στο γενικό πληθυσμό σε Ευρώπη, ΗΠΑ και Αυστραλία, με τα αντιβιοτικά (κυρίως τα β-λακταμικά) να αποτελούν τον κυρίαρχο εκλυτικό παράγοντα στις περισσότερες χώρες (44).

Είναι καθησυχαστικό το γεγονός ότι, παρά την αυξανόμενη επίπτωση των τροφικών αλλεργιών και της τροφοεξαρθρώμενης αναφυλαξίας τα τελευταία έτη, δεν έχει παρατηρηθεί αύξηση στη θνητότητα, με εξαίρεση μία μελέτη στην Αυστραλία. Τα ποσοστά θνητότητας από τροφοεξαρθρώμενη αναφυλαξία φαίνεται να είναι διπλάσια στο Ηνωμένο Βασίλειο και στην Αυστραλία σε σχέση με τις ΗΠΑ (57-58,62). Τέλος, όσον αφορά στη θανατηφόρα αναφυλαξία από δήγματα εντόμων, ο δείκτης θνητότητας φαίνεται να παραμένει σταθερός τα τελευταία έτη παρά την αύξηση στη συχνότητα των περιστατικών στα Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών αλλά και των νοσηλείων, σε ΗΠΑ και Ευρώπη (57,64-65).

1.5 Αίτια- Εκλυτικοί παράγοντες

1.5.1 Γενικά

Οι εκλυτικοί παράγοντες της αναφυλαξίας ποικίλλουν μεταξύ των διαφόρων ηλικιακών ομάδων αλλά και των διαφορετικών γεωγραφικών περιοχών. Οι τροφές, τα φάρμακα και τα δηλητήρια υμενοπτέρων αποτελούν τα συχνότερα αίτια αναφυλαξίας σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, σε παγκόσμιο επίπεδο. Άλλα, σπανιότερα αίτια, αποτελούν το φυσικό λάτεξ, η άσκηση και η ανοσοθεραπεία. Τέλος, στην περίπτωση που δεν είναι δυνατόν να αναγνωρισθεί κάποια από τις γνωστές αιτίες, η αναφυλαξία χαρακτηρίζεται ως ιδιοπαθής (1,66-67).

Συγκεκριμένα για τον παιδιατρικό πληθυσμό, δεδομένα από το Ευρωπαϊκό Μητρώο Αναφυλαξίας που αφορούν σε 1970 παιδιά για το χρονικό διάστημα 2007 έως 2015, αναφέρουν τις τροφές ως τον κύριο εκλυτικό παράγοντα αναφυλαξίας (66% των περιπτώσεων), ενώ το δηλητήριο υμενοπτέρων και τα φάρμακα καταγράφηκαν ως αίτια στο 19% και 5% των περιπτώσεων, αντίστοιχα (68). Ομοίως, βάσει πρόσφατης δημοσίευσης στον ελληνικό παιδιατρικό πληθυσμό, τα τροφικά αλλεργιογόνα αποτελούν τη συχνότερη αιτία αναφυλαξίας (82,4%), με την αναφυλαξία

από δηλητήριο υμενοπτέρων και από φάρμακα να εμφανίζεται σε μικρό μόνο ποσοστό ασθενών (6,1% και 2,7%, αντίστοιχα) (8).

1.5.2 Τροφικά αίτια

Τα τροφικά αλλεργιογόνα είναι συνήθως πρωτεΐνες, ενώ λιγότερο συχνά μπορεί να είναι απτίνες (δηλαδή μικρότερα μόρια, που μπορούν επίσης να προκαλέσουν ανοσολογική απάντηση, με την προϋπόθεση να συνδέονται με κάποιο μεγαλομόριο- φορέα όπως μια πρωτεΐνη) ή και υδατάνθρακες. Δυστυχώς, οποιοδήποτε τροφικό αλλεργιογόνο μπορεί να προκαλέσει αναφυλακτική αντίδραση, ωστόσο, αυτά που ευθύνονται για την πλειονότητα των αναφυλακτικών αντιδράσεων είναι το αγελαδινό γάλα, το αυγό όρνιθας, το αράπικο φιστίκι, οι ξηροί καρποί, η σόγια, το σιτάρι, τα ψάρια και τα οστρακοειδή (8,67,69-72).

Τα τροφικά αλλεργιογόνα παρουσιάζουν διαφορετική κατανομή μεταξύ των ηλικιακών ομάδων, καθώς επίσης και μεταξύ των διαφόρων γεωγραφικών περιοχών, λόγω των διατροφικών συνηθειών που ακολουθούνται. Το αράπικο φιστίκι και οι ξηροί καρποί αποτελούν τα συχνότερα αίτια τροφοεξαρθρώμενης αναφυλαξίας στον ενήλικο πληθυσμό της Βόρειας

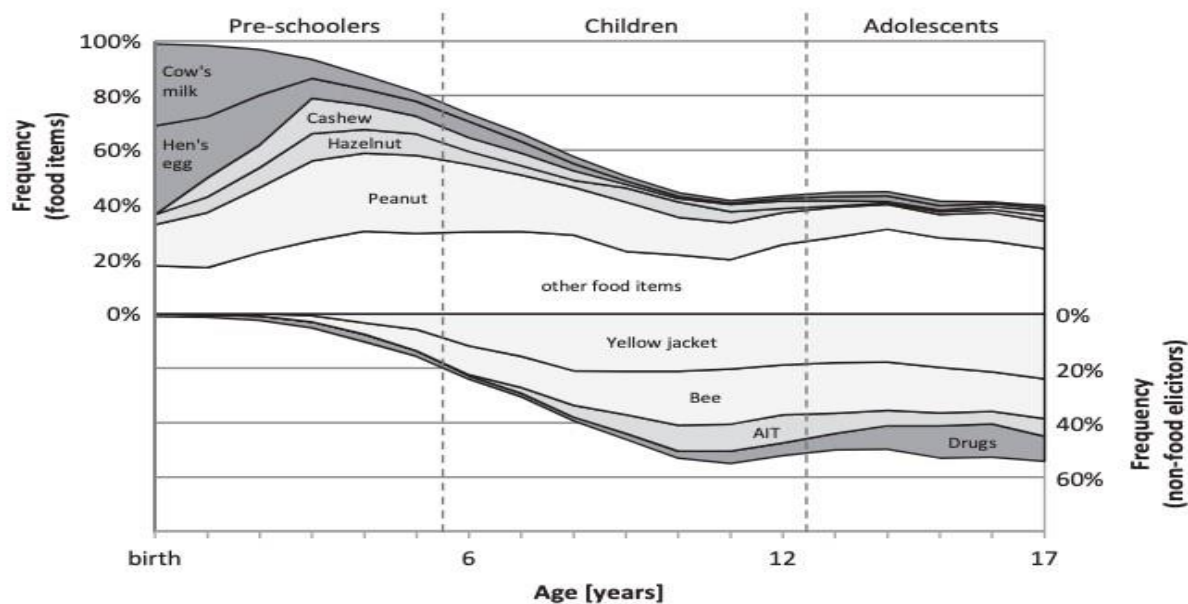
Αμερικής και της Αυστραλίας, ενώ τα οστρακοειδή αναφέρονται ως συχνός τροφικός εκλυτικός παράγοντας στην Ασία. Στην κεντρική Ευρώπη, οι κυριότερες τροφές που προκαλούν αναφυλαξία είναι το αράπικο φιστίκι, οι ξηροί καρποί, οι σπόροι όπως το σουσάμι, το σιτάρι και τα οστρακοειδή. Το φαγόπυρο ευθύνεται για μεγάλο ποσοστό περιστατικών τροφικής αναφυλαξίας στην Κορέα, όπως επίσης το σουσάμι στη Μέση Ανατολή (39,73-80) (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Κατανομή των κυριότερων ομάδων τροφικών αλλεργιογόνων ανά τον κόσμο. Πηγή: Baseggio Conrado A, Patel N, Turner PJ. Global patterns in anaphylaxis due to specific foods: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2021

Δεδομένα από το Ευρωπαϊκό Μητρώο Αναφυλαξίας σχετικά με τους κυριότερους τροφικούς εκλυτικούς παράγοντες αναφυλαξίας σε παιδιά ηλικίας έως 17 ετών, αναφέρουν ότι το αγελαδινό γάλα και το αυγό όρνιθας αποτελούν τα συχνότερα αίτια αναφυλαξίας στα δύο πρώτα έτη ζωής. Επιπλέον, οι περισσότερες από τις αντιδράσεις που προκαλούνται από ξηρούς καρπούς, όπως το κάσιους και το φουντούκι, παρατηρήθηκαν κυρίως σε παιδιά προσχολικής ηλικίας, ενώ το αράπικο φιστίκι αποτέλεσε εκλυτικό παράγοντα αναφυλαξίας σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, από τη βρεφική έως και την εφηβική ηλικία (Διάγραμμα 2)(68). Μελέτη που αφορά στον παιδιατρικό πληθυσμό της Ελλάδας, αναφέρει τα ζωικά προϊόντα (αγελαδινό γάλα, αυγό όρνιθας) και τους ξηρούς καρπούς ως τα συχνότερα τροφικά αίτια αναφυλαξίας (52,3 και 23,2% αντίστοιχα), ενώ ακολουθούν τα δημητριακά (12,5%) και το αράπικο φιστίκι (10,2%)

(8). Τέλος, συστηματική ανασκόπηση των Rouessel και άλλων σχετική με τη θανατηφόρα τροφοεξαρτώμενη αναφυλαξία αναφέρει ότι το αράπικο φιστίκι και οι ξηροί καρποί αποτελούν τα πιο κοινά αίτια, που εμπλέκονται σε ποσοστό έως και 87% των θανατηφόρων περιστατικών, παρόλο που και άλλα τρόφιμα, όπως το γάλα και τα θαλασσινά, ήταν επίσης σημαντικά αίτια θνησιμότητας σε κάποιες χώρες (61).



Διάγραμμα 2. Κατηγορίες αλλεργιογόνων ανά ηλικιακή ομάδα στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Πηγή: *Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry (2016)* (68)

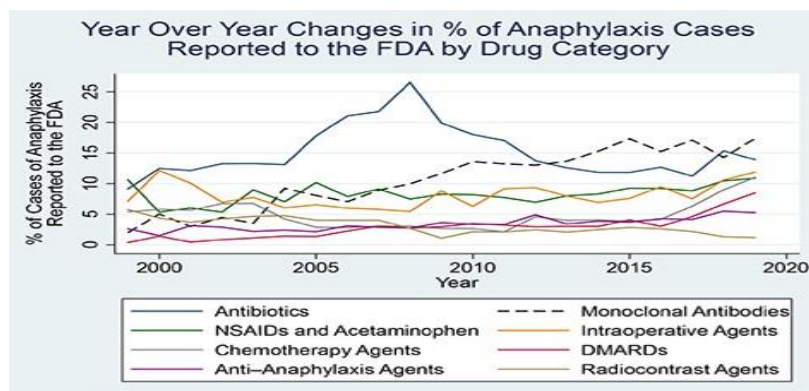
1.5.3 Φάρμακα

Τα φάρμακα αποτελούν ένα από τα συχνότερα αίτια αναφυλαξίας, προκαλώντας σοβαρότερου βαθμού αλλεργικές αντιδράσεις σε σχέση με τις τροφές και το δηλητήριο υμενοπτερών, ενώ ταυτόχρονα ευθύνονται για την πλειοψηφία των θανατηφόρων περιστατικών. Τα θήλεα άτομα και οι ηλικιωμένοι ασθενείς, όπως επίσης και οι ασθενείς που νοσηλεύονται, φαίνεται να εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά φαρμακοεπαγόμενης αναφυλαξίας συγκριτικά με τον υπόλοιπο πληθυσμό.

Στο Ευρωπαϊκό Μητρώο Αναφυλαξίας, για το χρονικό διάστημα 2007-2019, αναφέρεται πως το 20,2% των αναφυλακτικών αντιδράσεων προκλήθηκε από φάρμακα, τοποθετώντας τα στην τρίτη θέση με τους πιο συχνούς εκλυτικούς παράγοντες αναφυλαξίας (81).

Αν και θεωρητικά οποιοδήποτε φάρμακο μπορεί να προκαλέσει αναφυλακτική αντίδραση, τα συχνότερα εμπλεκόμενα φάρμακα είναι τα αναλγητικά-μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) και τα αντιβιοτικά, πιθανότατα λόγω της συχνή χρήση τους στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. Άλλες κατηγορίες φαρμάκων που μπορεί να προκαλέσουν αναφυλαξία είναι τα αναισθητικά φάρμακα, τα σκιαγραφικά φάρμακα, οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων, τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, οι βιολογικοί παράγοντες και τα μονοκλωνικά αντισώματα (mAbs) (**Διάγραμμα 3**) (83-88).

Σύμφωνα με δεδομένα από το Ευρωπαϊκό Δίκτυο Σοβαρών Αλλεργικών Αντιδράσεων (NORA), από τα 2346 καταγεγραμμένα περιστατικά φαρμακευτικής αναφυλαξίας, τα 902 προκλήθηκαν από λήψη ΜΣΑΦ και τα 721 από λήψη αντιβιοτικών. Από τα ΜΣΑΦ, ως κυρίαρχα αίτια αναφέρθηκαν η ιβουπροφαίνη και η δικλοφενάκη, ενώ από τα αντιβιοτικά, συχνότερα καταγράφηκαν τα β-λακταμικά (πενικιλίνη και κεφαλοσπορίνες) και λιγότερο συχνά οι κινολόνες και οι μακρολίδες (5,50,82-88). Ομοίως, στον ελληνικό παιδιατρικό πληθυσμό αναφέρεται πως τα κυριότερα φάρμακα που ευθύνονται για την πρόκληση αναφυλαξίας είναι τα αντιβιοτικά (44,4%) και τα αναλγητικά (22,2%) (8).



Διάγραμμα 3. Κατηγορίες φαρμάκων που ευθύνονται για την πρόκληση αναφυλαξίας την τελευταία 20ετία. Πηγή: Yu RJ, et al. Emerging Causes of Drug-Induced Anaphylaxis: A Review of Anaphylaxis-Associated Reports in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021.

1.5.4 Δηλητήριο υμενοπτέρων

Το δηλητήριο των υμενοπτέρων μπορεί να προκαλέσει στον άνθρωπο τοπικές, συστηματικές ή και απειλητικές για τη ζωή αλλεργικές αντιδράσεις. Τα υμενόπτερα που προκαλούν, σχεδόν αποκλειστικά, αλλεργικές αντιδράσεις στον άνθρωπο ανήκουν στις οικογένειες των μελισσοειδών (κοινή μέλισσα-honey bee και άγρια μέλισσα ή βομβίνος-bumblebee) και των σφηκοειδών (σφήκα- yellow jacket, μεγάλη σφήκα- hornet, μικρή σφήκα- wasp).

Ποσοστό 56,6% έως 94,5% για τους ενήλικες και 37,5% για παιδιά ηλικίας έως 14 ετών, πιθανολογείται ότι έχει δεχθεί δήγμα υμενοπτέρου τουλάχιστον μια φορά στη ζωή του. Επιδημιολογικές μελέτες στην Ευρώπη αναφέρουν ότι το ποσοστό συστηματικών αλλεργικών αντιδράσεων από υμενόπτερα κυμαίνεται από 0,3% έως 7,5% στους ενήλικες και 0,15% έως 3,4% στον παιδιατρικό πληθυσμό, ενώ σύμφωνα με το Ευρωπαϊκό Δίκτυο Σοβαρών Αλλεργικών Αντιδράσεων (NORA), στο 20,2% των καταγεγραμμένων περιστατικών αναφυλαξίας σε παιδιά και στο 48,2% σε ενήλικες, ως εκλυτικός παράγοντας καταγράφηκε το δηλητήριο των υμενοπτέρων (50,89-91). Στη χώρα μας, μελέτη στον παιδιατρικό πληθυσμό αναφέρει πως το δηλητήριο της μέλισσας και της σφήκας ευθύνεται για τις περιπτώσεις αναφυλαξίας από δήγμα υμενοπτέρων σε ποσοστό 50% και 25%, αντίστοιχα (8)

1.5.5 Ιδιοπαθής αναφυλαξία (ΙΑ)

Η ιδιοπαθής αναφυλαξία (ΙΑ) αποτελεί ουσιαστικά μια διάγνωση εξ αποκλεισμού, όταν δεν είναι δυνατό να αναγνωρισθεί κάποιος από τους γνωστούς αιτιολογικούς παράγοντες της αναφυλαξίας, έπειτα από λήψη λεπτομερούς ιστορικού και εργαστηριακού ελέγχου. Απαραίτητη προϋπόθεση για το χαρακτηρισμό μιας αναφυλακτικής αντίδρασης ως ιδιοπαθούς, είναι ο αποκλεισμός της πιθανότητας ύπαρξης διαταραχής του πολλαπλασιασμού των σιτευτικών κυττάρων όπως π.χ. της μαστοκυττάρωσης καθώς επίσης και το ενδεχόμενο ύπαρξης ενός νέου αλλεργιογόνου, όπως συνέβαινε μέχρι πρότινος με την α1,3-γαλακτόζη, ενός υδρογονάνθρακα του κόκκινου κρέατος. Ο επιπολασμός της ΙΑ είναι δύσκολο να εκτιμηθεί καθώς τα τελευταία χρόνια έχουν εντοπιστεί νέα αίτια αναφυλαξίας, που προηγουμένως είχαν χαρακτηριστεί ως ιδιοπαθή. Εκτιμάται ότι σε ποσοστό 30-60% των ενηλίκων και 10% των παιδιών με αναφυλαξία δεν ανευρίσκεται γνωστό αίτιο και η αντίδραση χαρακτηρίζεται ως ιδιοπαθής. Επιπλέον, εκτιμάται ότι ο επιπολασμός της ΙΑ είναι υψηλότερος στο γυναικείο πληθυσμό και στα άτομα με ιστορικό ατοπίας.

Η παθογένεια της ΙΑ παραμένει ασαφής, αν και έχουν προταθεί αρκετές θεωρίες. Μια από αυτές αναφέρει ότι οι ασθενείς με ΙΑ έχουν αυξημένο αριθμό μαστοκυττάρων, αν και σε μελέτες έχει

βρεθεί μόνο μια μέτρια ή και καμία αύξηση στον αριθμό των μαστοκυττάρων στους ασθενείς, ενώ μια άλλη θεωρία αναφέρει αυξημένη ενεργοποίηση λεμφοκυττάρων. Σε μία άλλη μελέτη χρησιμοποιήθηκε κυτταρομετρία ροής προκειμένου να αξιολογήσουν τις ανοσολογικές διαφορές μεταξύ ασθενών με ΙΑ κατά τη διάρκεια οξέων επεισοδίων έναντι αυτών που βρίσκονται σε ύφεση και των υγείων μαρτύρων. Παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με ΙΑ, κατά τη διάρκεια του οξέος επεισοδίου είχαν στατιστικά σημαντική αύξηση στους δείκτες ενεργοποίησης των Τκυττάρων σε σύγκριση με εκείνους στην ύφεση και τους υγιείς μάρτυρες και, παράλληλα, αύξηση στους δείκτες ενεργοποίησης των Β-κυττάρων. Τέλος, υπάρχουν θεωρίες σχετικά με τις πιθανές επιδράσεις των οιστρογόνων ή της προγεστερόνης στην ενεργοποίηση των βασεόφιλων, καθώς η ΙΑ παρατηρείται συχνότερα στο γυναικείο φύλο. Όσον αφορά στα συμπτώματα αλλά και στην αντιμετώπισή της ΙΑ, ισχύουν τα ίδια με τις υπόλοιπες μορφές αναφυλαξίας. Η πρόγνωση της είναι γενικώς καλή με την κατάλληλη θεραπεία και εκπαίδευση του ασθενούς (92-97).

1.5.6 Αναφυλαξία μετά από άσκηση

Η αναφυλαξία μετά από άσκηση (ΑΑΑ) είναι μια σπάνια κατάσταση, που χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση συμπτωμάτων αναφυλαξίας αποκλειστικά μετά από άσκηση. Η τροφοεξαρτώμενη αναφυλαξία μετά από άσκηση (ΤΑΑΑ) είναι παρόμοια διαταραχή στην οποία τα συμπτώματα εκδηλώνονται μόνο όταν η άσκηση πραγματοποιείται εντός λίγων ωρών από την κατανάλωση της υπεύθυνης τροφής, στην οποία ο ασθενής είναι ευαισθητοποιημένος. Ορισμένοι ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα όταν συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου (συν-παράγοντες) όπως είναι τα μη ΜΣΑΦ και η ασπιρίνη, η κατανάλωση αλκοόλ, η έμμηνος ρύση στις γυναίκες, η άσκηση σε ακραίες καιρικές συνθήκες (π.χ. ζέστη, κρύο, υγρασία) και η έκθεση του ασθενούς στη γύρη στην περίπτωση ατόμων ευαισθητοποιημένων σε αυτή. Η ΑΑΑ και η ΤΑΑΑ μπορεί να εκδηλωθούν σε οποιασδήποτε ηλικία, συνήθως όμως αφορούν εφήβους και νεαρούς ενήλικες. Τα επεισόδια είναι απρόβλεπτα και δεν εμφανίζονται πάντοτε κάτω από τις ίδιες συνθήκες και οι ασθενείς δεν εκδηλώνουν συμπτώματα κάθε φορά που ασκούνται. Η αντιμετώπιση του επεισοδίου είναι ίδια με εκείνη που ισχύει στις υπόλοιπες περιπτώσεις αναφυλαξίας. Τέλος, όσον αφορά στην πρόληψη, συστήνεται να αποφεύγονται οι δραστηριότητες που πυροδοτούν τα επεισόδια αλλά και οι συν-παράγοντες που συμβάλλουν σε αυτά, ενώ στην περίπτωση της ΤΑΑΑ, η λήψη τροφής θα πρέπει να αποφεύγεται 4 – 6 ώρες πριν και 1 ώρα μετά την άσκηση (98-101).

1.6 Παθοφυσιολογία

1.6.1 Μηχανισμοί αναφυλαξίας

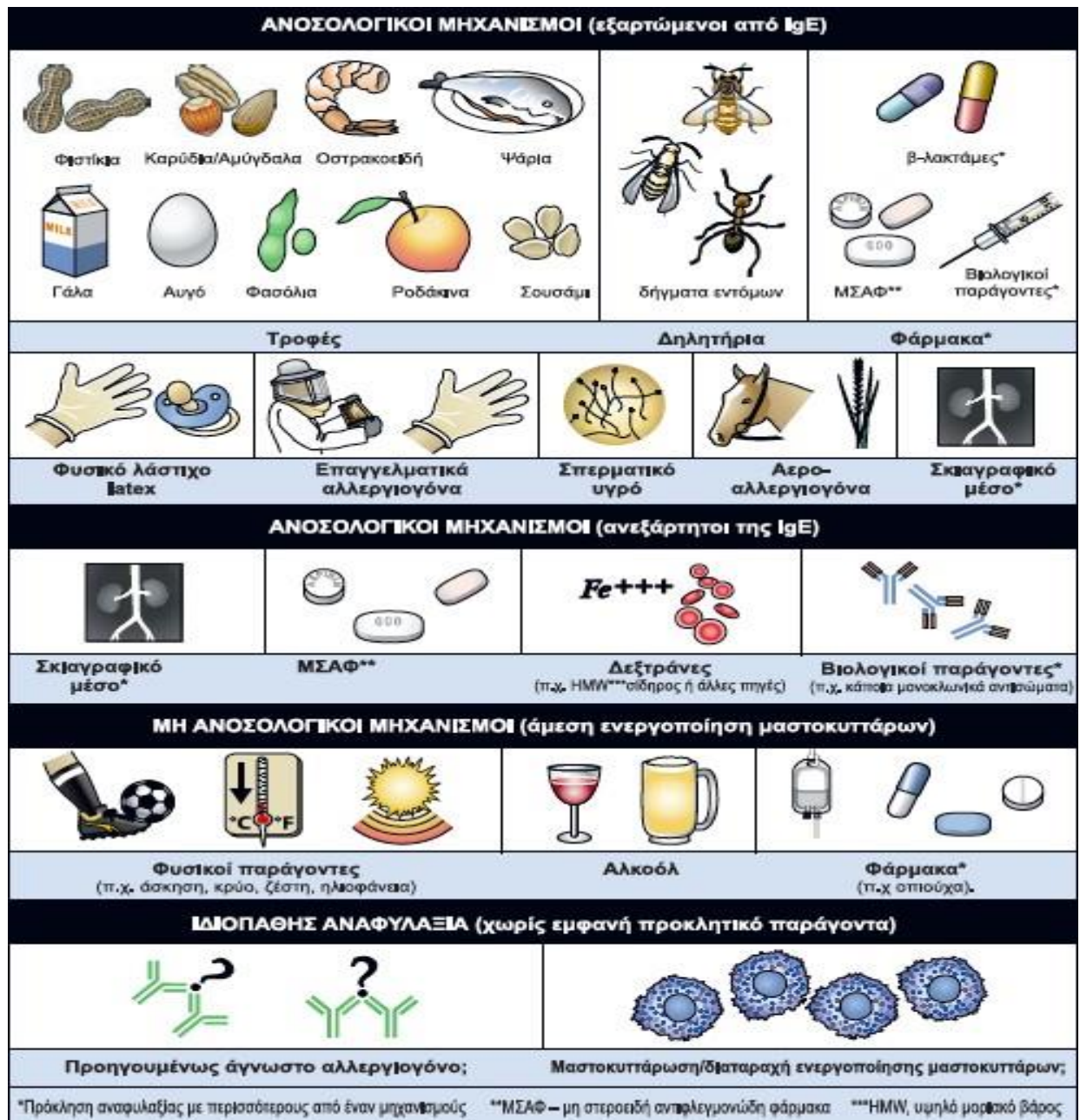
Βάσει του υποκείμενου παθογενετικού μηχανισμού, η αναφυλαξία ταξινομείται σε δύο υποκατηγορίες: την αλλεργική (*allergic anaphylaxis*) και τη μη αλλεργική αναφυλαξία (*nonallergic anaphylaxis*). Ο όρος αλλεργική αναφυλαξία χρησιμοποιείται για να περιγράψει αντιδράσεις μεσολαβούμενες από ανοσολογικούς μηχανισμούς (**ανοσολογική αναφυλαξία**). Στην κατηγορία αυτή υπάγονται οι IgE μεσολαβούμενες αντιδράσεις, που αποτελούν την πλειοψηφία των αναφυλακτικών αντιδράσεων, καθώς επίσης και μη-IgE αντιδράσεις, όπως οι IgG μεσολαβούμενες αντιδράσεις, οι αντιδράσεις μέσω ανοσοσυμπλεγμάτων, μέσω ενεργοποίησης της οδού του συμπληρώματος ή του συστήματος πήξης. Η μη αλλεργική αναφυλαξία προκαλείται από την απ' ευθείας διέγερση των σιτευτικών κυττάρων έπειτα από έκθεση σε συγκεκριμένα ερεθίσματα, χωρίς τη μεσολάβηση ανοσολογικών μηχανισμών (**μη ανοσολογική αναφυλαξία**). Τέλος, στις περιπτώσεις που δεν καθίσταται δυνατή η ανεύρεση αιτιολογικού παράγοντα, η αναφυλακτική αντίδραση χαρακτηρίζεται ως **ιδιοπαθής** (16,102-105)(**Εικόνα 2**).

6.1.1 Ανοσολογικά μεσολαβούμενη αντίδραση- IgE εξαρτώμενη

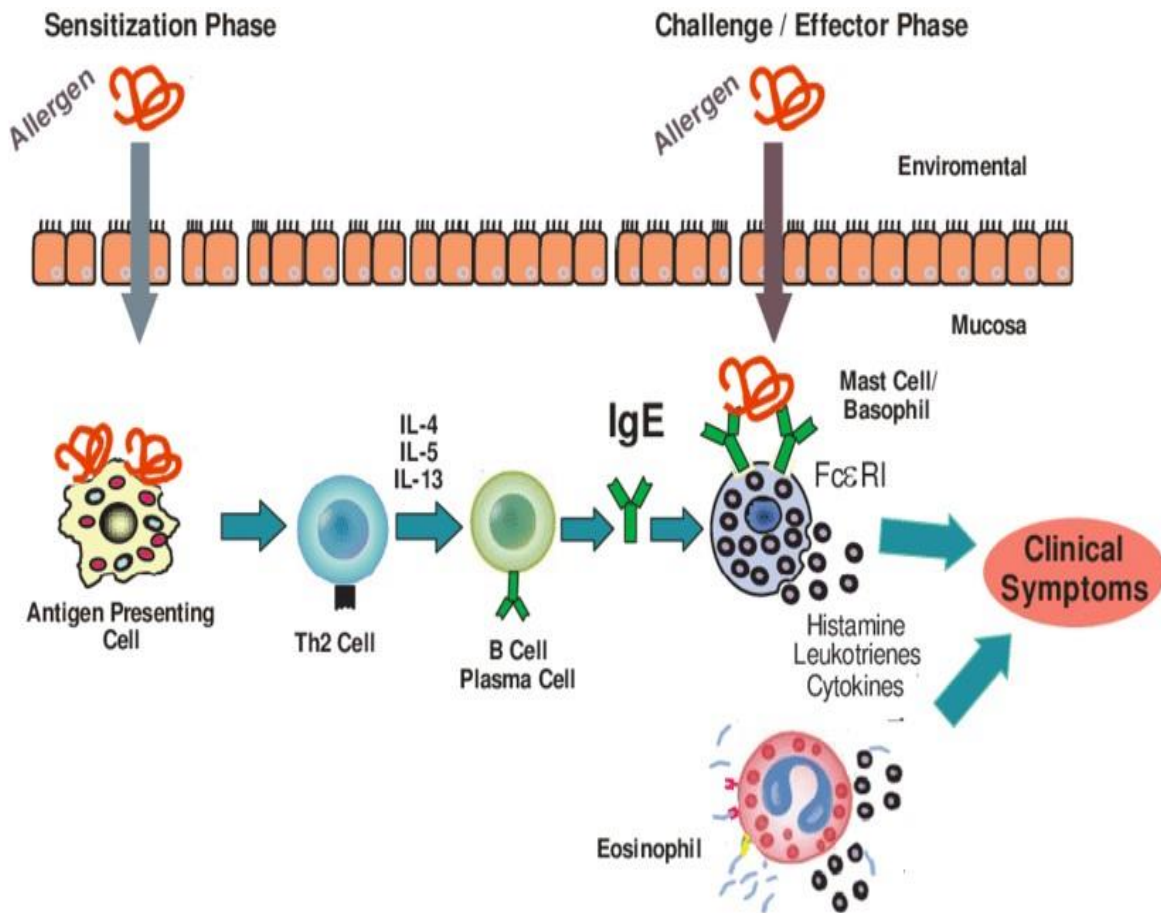
Η IgE μεσολαβούμενη αντίδραση (ή αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου I κατά Gell & Coombs) αποτελεί τον κυριότερο παθογενετικό μηχανισμό της αναφυλαξίας και παρουσιάζεται, ως επί το πλείστον, έπειτα από έκθεση σε τροφικά αλλεργιογόνα, δηλητήρια υμενοπτέρων και φάρμακα (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, β-λακτάμες, βιολογικοί παράγοντες). Επιπρόσθετα, σκιαγραφικά μέσα και έκθεση σε επαγγελματικά αλλεργιογόνα (όπως π.χ. στο δηλητήριο της μέλισσας σε μελισσοκόμους, ή στο latex σε επαγγελματίες υγείας) μπορεί να οδηγήσουν σε αναφυλαξία, μέσω του ίδιου μηχανισμού (16,102-103). Στο συγκεκριμένο τύπο αντίδρασης, σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα, το αλλεργιογόνο μετά την είσοδο του στον οργανισμό (μέσω εισπνοής, κατάποσης, επαφής με το δέρμα ή παρεντερικώς), προσλαμβάνεται από τοπικά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (Antigen Presenting Cells, APCs), τα οποία αφού το επεξεργαστούν, το εκθέτουν στα βοηθητικά T λεμφοκύτταρα (Th2). Εν συνεχεία, τα Th2 λεμφοκύτταρα εκκρίνουν κυτταροκίνες (IL- 4, IL-5, IL-13), εκ των οποίων η IL-4 διεγείρει με τη σειρά της τα B λεμφοκύτταρα προκειμένου αυτά να πολλαπλασιαστούν και να διαφοροποιηθούν σε πλασματοκύτταρα. Αποτέλεσμα της παραπάνω διαδικασίας είναι η παραγωγή ειδικών, για το συγκεκριμένο αλλεργιογόνο, IgE ανοσοσφαιρινών. Το IgE αποτελεί τον ισότυπο που βρίσκεται στη χαμηλότερη συγκέντρωση στην κυκλοφορία (50-200 ng/ml σε υγιή άτομα έναντι ~10 mg/ml

για τον IgG ισότυπο), ενώ μπορεί να βρεθεί σε πολύ υψηλότερα επίπεδα σε άτομα με αλλεργικές ασθένειες (104-108).

Οι IgE ανοσοσφαιρίνες συνδέονται με τους, υψηλής συγγένειας, FcεRI υποδοχείς στην επιφάνεια των σιτευτικών κυττάρων και των βασεόφιλων, παραμένοντας σε κατάσταση ετοιμότητας (*φάση ευαισθητοποίησης*). Όταν το αλλεργιογόνο επανεισέλθει στον οργανισμό (*φάση πρόκλησης νόσου*), γεφυρώνει-συνδέει δύο παρακείμενα προσχηματισμένα μόρια IgE, πυροδοτώντας έναν καταρράκτη μεταβολικών οδών, που έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση ισταμίνης και άλλων προσχηματισμένων φλεγμονωδών μεσολαβητών της αλλεργικής αντίδρασης όπως πρωτεασών (τρυπτάσης, χυμάσης) και πρωτεογλυκανών (ηπαρίνης) από τα ενδοκυττάρια κοκκία των σιτευτικών και των βασεόφιλων κυττάρων. Αξίζει να σημειωθεί πως κάθε σιτευτικό κύτταρο φέρει στην επιφάνειά του περίπου 200.000 υποδοχείς FcεRI, ενώ για την ενεργοποίηση και την αποκοκκίωση του, πρέπει να συνδεθούν με το αλλεργιογόνο ποσοστό 5 έως 20 % των υποδοχέων αυτών. Ως αποτέλεσμα των μεταβολών στην κυτταρική μεμβράνη των σιτευτικών κυττάρων, ενεργοποιείται η φωσφολιπάση A2, ένζυμο το οποίο δρα με τη σειρά του στα φωσφολιπίδια της μεμβράνης, προκειμένου να παραχθεί αραχιδονικό οξύ. Μέσω της οδού της λιποοξυγενάσης και της κυκλοοξυγενάσης, το αραχιδονικό οξύ μεταβολίζεται τελικά σε λευκοτριένια και προσταγλανδίνες αντίστοιχα, τα οποία μαζί με τον παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (Platelet Activating Factor) αποτελούν τους μεσολαβητές λιπιδίων. Ο παράγοντας νέκρωσης όγκου-α (TNF-α) απελευθερώνεται τόσο ως προσχηματισμένος μεσολαβητής όσο και ως μεσολαβητής όψιμης φάσης, μαζί με κυτταροκίνες και χημειοκίνες (106-116). Αποτέλεσμα της δράσης των παραπάνω φλεγμονωδών μεσολαβητών της αλλεργικής αντίδρασης, προσχηματισμένων και νεοσχηματιζόμενων, είναι η αγγειοδιαστολή, η σύσπαση των λείων μυϊκών ινών και η αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων. Οι μεταβολές αυτές ευθύνονται για την εκδήλωση των οξέων συμπτωμάτων της αναφυλαξίας, που εμφανίζονται εντός ολίγων λεπτών έπειτα από την εκ νέου έκθεση στο αλλεργιογόνο (εκλυτική φάση ή *πρώιμη φάση πρόκλησης νόσου*). Παράλληλα, οι ίδιοι μεσολαβητές προκαλούν συσώρευση και άλλων κυτταρικών πληθυσμών (ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα, ηωσινόφιλα, βασεόφιλα) στο σημείο της αντίδρασης, οι οποίοι αφού ενεργοποιηθούν, απελευθερώνουν με τη σειρά τους δραστικές ουσίες που ευθύνονται για την όψιμη φάση της αλλεργικής αντίδρασης. Η συγκεκριμένη φάση παρατηρείται 2-24 ώρες μετά την νέα έκθεση στο αλλεργιογόνο και χαρακτηρίζεται από οίδημα του βλεννογόνου, βλάβη του επιθηλίου, αύξηση των εκκρίσεων και βρογχόσπασμο (*όψιμη φάση πρόκλησης νόσου*) (116-122) (**Διάγραμμα 4**).



Εικόνα 2. Παθογενετικοί μηχανισμοί αναφυλαξίας. Πηγή: Simons FE, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: Summary (105)



Διάγραμμα 4. Φάση ευαισθητοποίησης, κατά την οποία παράγονται ειδικά για το αλλεργιογόνο IgE αντισώματα και συνδέονται με τους υψηλής συγγένειας FcεRI υποδοχείς στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων και των βασεοφίλων, οδηγώντας έτσι στην ευαισθητοποίηση του ασθενούς. Φάση πρόκλησης νόσου. Σε νέα επαφή με το αλλεργιογόνο προκαλείται διασταυρούμενη αντίδραση των συμπλεγμάτων IgE-FcεRI στα ευαισθητοποιημένα μαστοκύτταρα και βασεόφιλα με αποτέλεσμα την απελευθέρωση αναφυλακτογενών μεσολαβητών που είναι υπεύθυνοι για την εκδήλωση της αναφυλαξίας. Πηγή: Molecular Properties of Caseins and Allergenicity. Book: Caseins: Properties, Functions and Health Implications (Candrea, Docena and Petrucci, 2016, p. 13)

Στον **Πίνακα 2** αναφέρονται συνοπτικά οι δράσεις των κυριότερων μεσολαβητών της φλεγμονής, οι οποίες ευθύνονται για τις κλινικές εκδηλώσεις της αναφυλαξίας (120,123-124).

ΜΕΣΟΛΑΒΗΤΕΣ ΑΝΑΦΥΛΑΞΙΑΣ	ΚΥΡΙΟΤΕΡΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ
Ισταμίνη	• Αγγειοδιαστολή • Αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας Αύξηση της καρδιακής συχνότητας • Σύσπαση λείων μυϊκών ινών • Αύξηση της παραγωγής βλέννης στους βλεννογόνους του αναπνευστικού και του γαστρεντερικού συστήματος
Πρωτεάσες (τρυπτάσες)	• Σύσπαση λείων μυϊκών ινών Διέγερση παραγωγής παραγόντων συμπληρώματος • (όπως C3a) και βραδυκίνης • Αποδόμηση ινωδογόνου • Διέγερση πολλαπλασιασμού ινοβλαστών • Επιστράτευση άλλων φλεγμονωδών κυττάρων
Παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (TNF-α)	• Ενεργοποίηση ουδετερόφιλων • Ενίσχυση χημειοταξίας μονοκυττάρων • Ενίσχυση παραγωγής άλλων κυτταροκινών από τα Τ κύτταρα.
Λευκοτριένια (LTB4, LTC4, LTD4, LTE4)	• Αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας • Βρογχοσυσπαστική δράση • Σπασμός λείων μυϊκών ινών • Αύξηση της παραγωγής βλέννης • Χημειοτακτική δράση στα ουδετερόφιλα (LTB4)
Προσταγλανδίνες (PGD2)	• Αγγειοδιαστολή • Αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας • Βρογχοσυσπαστική δράση • Χημειοτακτική δράση στα ηωσινόφιλα
Παράγοντας Ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων (PAF)	• Αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας • Βρογχοσυσπαστική δράση • Σπασμός λείων μυϊκών ινών • Αύξηση της παραγωγής βλέννης • Χημειοτακτική δράση σε ουδετερόφιλα και αιμοπετάλια
Κυτταροκίνες (TNF-α, IL-1b, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-18), GM- CSF*, M-CSF** Ιντερφερόνη-α (IFN), IFN-b, and IFN-γ) Χημειοκίνες (CCL2, CCL3, CCL4) *Παράγοντας που διεγείρει αποικίες κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων **Παράγοντας που διεγείρει αποικίες μακροφάγων	Συμβολή στη διατήρηση της φλεγμονώδους διαδικασίας μέσω: • στρατολόγησης άλλων κυτταρικών πληθυσμών (λεμφοκύτταρα, ουδετερόφιλα και ηωσινόφιλα) • επαγωγής της έκφρασης μορίων προσκόλλησης σε λευκοκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα.

Πίνακας 2. Δράσεις των κυριότερων μεσολαβητών της φλεγμονής

1.6.2 Ανοσολογικά μεσολαβούμενη αντίδραση- μη IgE εξαρτώμενη

Παρόλο που η πλειοψηφία των ανοσολογικών αναφυλακτικών αντιδράσεων εκδηλώνεται μέσω IgE-μεσολαβούμενου ανοσολογικού μηχανισμού, εντούτοις, υπάρχουν αντιδράσεις που επάγονται μέσω μη-IgE-μεσολαβούμενων οδών. Σε αυτές περιλαμβάνονται κυρίως οι IgG διαμεσολαβούμενες αντιδράσεις και οι αντιδράσεις μέσω ανοσοσυμπλεγμάτων, ενεργοποίησης της οδού του συμπληρώματος ή των παραγόντων πήξης, οι οποίες δύναται να προκληθούν έπειτα από έκθεση σε φάρμακα (όπως ΜΣΑΦ), διαγνωστικά μέσα/σκιαγραφικά, προϊόντα αίματος ή βιολογικούς παράγοντες. Στις IgG αντιδράσεις, που έχουν αποδειχτεί προς το παρόν μόνο σε πειραματόζωα, η αλληλεπίδραση του αλλεργιογόνου με την IgG ανοσοσφαιρίνη που βρίσκεται συνδεδεμένη στους ειδικούς υποδοχείς FcγR (κυρίως FcγRIII) μακροφάγων, βασεοφίλων ή ουδετεροφίλων, οδηγεί στην απελευθέρωση του παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAF), που αποτελεί τον κυριότερο μεσολαβητή φλεγμονής στο συγκεκριμένο τύπο αντίδρασης. Τέλος, η παρουσία ανοσοσυμπλεγμάτων είναι ικανή να ενεργοποιήσει τον καταρράκτη του συμπληρώματος, με επακόλουθο το σχηματισμό αναφυλατοξινών C3a, C5a, C5b-9. Οι παράγοντες αυτοί του συμπληρώματος θα πυροδοτήσουν την απελευθέρωση χημικών μεσολαβητών από τα σιτευτικά κύτταρα και τα βασεόφιλα, οδηγώντας στην εκδήλωση των κλινικών σημείων της αναφυλαξίας (85,116,124-133).

1.6.3 Μη Ανοσολογικά μεσολαβούμενη αντίδραση

Στη μη ανοσολογική (ή μη αλλεργική) αναφυλαξία, παλαιότερα γνωστή ως αναφυλακτοειδής αντίδραση, το αλλεργιογόνο διεγείρει απ' ευθείας τα σιτευτικά κύτταρα και τα βασεόφιλα προκειμένου να απελευθερώσουν τους ίδιους μεσολαβητές, χωρίς όμως τη μεσολάβηση ανοσολογικών μηχανισμών. Ως εκ τούτου, προκαλείται παρόμοια κλινική εικόνα με αυτή της ανοσολογικά μεσολαβούμενης αναφυλαξίας, χωρίς να απαιτείται η προηγούμενη έκθεση του ατόμου στο αλλεργιογόνο. Μη ανοσολογική αναφυλαξία είναι δυνατό να προκληθεί από έκθεση σε φυσικούς παράγοντες (πχ. ψύχος, θερμότητα, ηλιακή ακτινοβολία, άσκηση), αλκοόλ (αιθανόλη) και φάρμακα όπως οπιούχα, βανκομυκίνη και προποφόλη (85,106,116). Επίσης, σε πρόσφατες μελέτες έχει αποδειχθεί πως συγκεκριμένα φάρμακα (νευρομυικοί αποκλειστές, κινολόνες, φάρμακα γενικής αναισθησίας κ.α), διεγείρουν τον συνδεδεμένο με πρωτεΐνες G X2 υποδοχέα των μαστοκυττάρων (Mas-Related G Protein-Coupled Receptor-X2, MRGPRX2), ο οποίος με τη σειρά του είναι ικανός να οδηγήσει σε άμεση ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων και απελευθέρωση ισταμίνης (134). Τέλος, στη βιβλιογραφία αναφέρονται περιπτώσεις αναφυλαξίας,

μέσω μη ανοσολογικού μηχανισμού, έπειτα από χορήγηση σκευασμάτων ηπαρίνης με προσμίξεις χονδροϊτίνης, που οδήγησαν στο θάνατο περισσότερους από 150 ασθενείς. Η επιμολυσμένη ηπαρίνη θεωρήθηκε υπεύθυνη για την πρόκληση αναφυλαξίας, μέσω ενεργοποίησης του παράγοντα XII (FXII) του συστήματος επαφής, που έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή βραδυκινίνης. Η τελευταία οδηγεί με τη σειρά της σε αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα, που εκδηλώνεται κλινικά ως υπόταση και αποκορεσμός οξυγόνου (124,132-133).

1.6.3 Ιδιοπαθής αναφυλαξία

Στις περιπτώσεις όπου δεν ανευρίσκεται κάποιο συγκεκριμένο αίτιο αναφυλαξίας έπειτα από τη λήψη ιστορικού και τη διενέργεια αλλεργιολογικού ελέγχου, η αναφυλαξία χαρακτηρίζεται ως ιδιοπαθής, αποτελώντας ουσιαστικά διάγνωση εξ αποκλεισμού (95,135-136).

1.7 Φαινότυποι και ενδότυποι αναφυλαξίας

Η Ιατρική Ακριβείας (Precision Medicine) αποτελεί καινοτόμο προσέγγιση για την πρόληψη και τη θεραπεία ασθενειών, βασισμένη στη μοναδικότητα του ατόμου ως προς τα γονίδια, το περιβάλλον και τον τρόπο ζωής του (138). Μέσω του προσδιορισμού των διαφορετικών φαινοτύπων και ενδοτύπων στον κάθε ασθενή ξεχωριστά, αλλά και τη χρήση νεότερων βιοδεικτών, επιτυγχάνεται η ανάπτυξη καλύτερων στρατηγικών πρόληψης και θεραπείας των νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένων και των αλλεργικών.

Πρόσφατα, δημοσιεύτηκε ομοφωνία μεταξύ της Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας (EAACI) και της Αμερικανικής Ακαδημίας Αλλεργίας, Άσθματος και Ανοσολογίας (AAAAI) (PRACTALL, 2017), συνοψίζοντας τις τρέχουσες γνώσεις στον τομέα της αλλεργίας. Πιο συγκεκριμένα, πρότειναν μια νέα προσέγγιση που βασίζεται στην Ιατρική Ακριβείας μέσω *φαινοτύπων*, η οποία σχετίζεται με συγκεκριμένους μηχανισμούς που ορίζονται ως *ενδότυποι* και με διαγνωστικούς *βιοδείκτες*, για την τροφική και φαρμακευτική αλλεργία, καθώς επίσης και την αναφυλαξία. Αυτή η νέα ταξινόμηση περιλαμβάνει τους κλασικούς τύπους αντιδράσεων υπερευαισθησίας (ΑΥ) που περιγράφονται από τους Gell και Coombs, καθώς επίσης και αντιδράσεις εκτός αυτής της ταξινόμησης (137-138).

Οι φαινότυποι καθορίζονται από τις κλινικές εκδηλώσεις, ενώ οι ενδότυποι αφορούν στους κυτταρικούς και μοριακούς μηχανισμούς των ΑΥ και καθορίζονται από τους διαγνωστικούς

βιοδείκτες (δερματικές δοκιμασίες, τρυπτάση, ειδική ανοσοσφαιρίνη E (IgE) ορού, ιντερλευκίνη [IL]-6, και άλλοι).

Οι φαινότυποι της αναφυλαξίας ταξινομούνται, βάσει της κλινικής εικόνας, σε:

- I. αντιδράσεις τύπου I
- II. αντιδράσεις απελευθέρωσης κυτταροκινών (τύπου "καταιγίδας" κυτταροκινών)
- III. μικτού τύπου αντιδράσεις (τύπου I και απελευθέρωσης κυτταροκινών)
- IV. αντιδράσεις με συμμετοχή συμπληρώματος και βραδυκινίνης ενώ οι ενδότυποι, που υπόκεινται στους παραπάνω φαινοτύπους, περιλαμβάνουν:
 - I. IgE- και μη IgE-μεσολαβούμενους μηχανισμούς
 - II. μηχανισμούς μεσολαβούμενους από κυτταροκίνες
 - III. μικτούς μηχανισμούς
 - IV. άμεση ενεργοποίηση των κυττάρων ανοσίας από το συμπλήρωμα

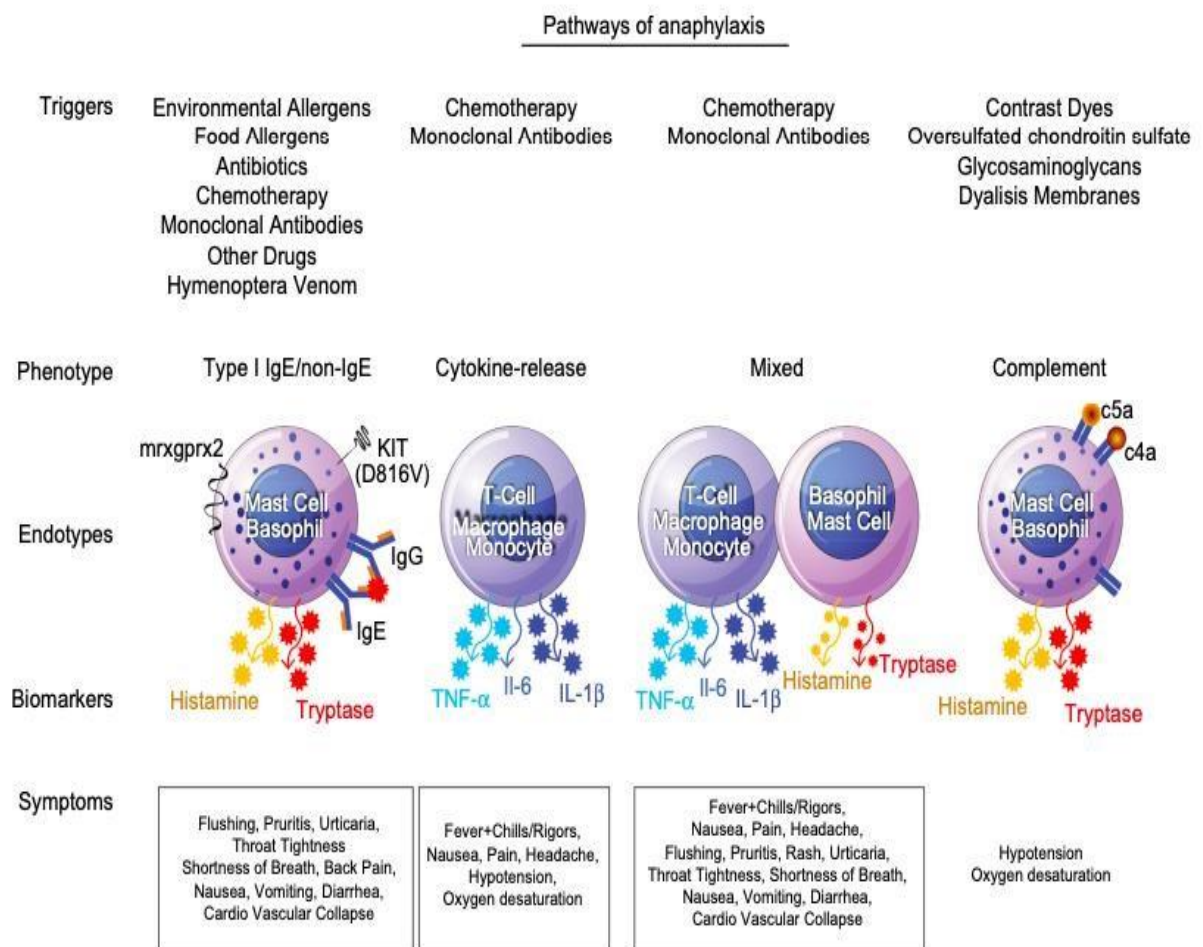
Όπως απεικονίζεται στην **Εικόνα 3**, οι τύπου I αντιδράσεις, που είναι στην πλειοψηφία τους IgE μεσολαβούμενες, αποτελούν τον κυριότερο υποκείμενο μηχανισμό της αναφυλαξίας και προϋποθέτουν προηγούμενη επαφή με το αλλεργιογόνο. Στην ίδια κατηγορία υπάγονται και οι μη IgE- αντιδράσεις (όπως οι IgG) που έχουν μελετηθεί μόνο σε πειραματόζωα, με τον παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAF) να αποτελεί τον κυριότερο μεσολαβητή φλεγμονής. Κύριοι εκλυτικοί παράγοντες αποτελούν οι τροφές, τα φάρμακα (αντιβιοτικά, χημειοθεραπευτικά, μονοκλωνικά αντισώματα κλπ), τα δήγματα υμενοπτέρων και τα περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα, ενώ στη συγκεκριμένη κατηγορία αντιδράσεων τα σιτευτικά κύτταρα και τα βασεόφιλα απελευθερώνουν τους μεσολαβητές φλεγμονής (ισταμίνη, τρυπτάση, λευκοτριένια, προσταγλανδίνες, PAF) και οδηγούν στα κλασικά συμπτώματα αναφυλαξίας, όπως ερύθημα, κνησμό, κνίδωση, λαρυγγικό οίδημα, δύσπνοια, εκπνευστικό συριγμό, πόνος στη ράχη, ναυτία, έμετο, διάρροια, υπόταση, και καρδιοκυκλοφορική ανεπάρκεια- καταπληξία (collapse) (108,124-125,134,138-139).

Οι αντιδράσεις απελευθέρωσης κυτταροκινών, στις οποίες συμμετέχουν τα T κύτταρα, τα μακροφάγα και τα μονοκύτταρα, προκαλούνται έπειτα από έκθεση σε μονοκλωνικά αντισώματα και χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Η απελευθέρωση προφλεγμονωδών μεσολαβητών, όπως του παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (TNF-α), IL- 1B και IL- 6, ευθύνεται για κάποια άτυπα

συμπτώματα όπως ρίγος, πυρετός και γενικευμένη κακουχία, ακολουθούμενα από υπόταση, χαμηλό κορεσμό οξυγόνου και καρδιαγγειακή καταπληξία (collapse).

Οι μικτές αντιδράσεις, με χαρακτηριστικά από τις τύπου I αντιδράσεις και τις αντιδράσεις απελευθέρωσης κυτταροκινών, μπορεί να προκύψουν κατά τη χημειοθεραπεία και την έκθεση σε μονοκλωνικά αντισώματα. Τα συμπτώματα που προκύπτουν από τη μίξη των παραπάνω αντιδράσεων αλληλοεπικαλύπτονται, καθιστώντας αδύνατο το διαχωρισμό τους

Τέλος, αντιδράσεις με συμμετοχή του συμπληρώματος έχουν παρατηρηθεί κατά τη χορήγηση ακτινοσκιερών ουσιών, σουλφιδίων χονδροϊτίνης, γλυκοζαμινογλυκανών, μεμβρανών διάλυσης μέσω απευθείας ενεργοποίησης των σιτευτικών κυττάρων και άλλων κυττάρων ανοσίας, με επακόλουθο το σχηματισμό αναφυλατοξινών C3a, C5a, καθώς επίσης και μέσω ενεργοποίησης της ενδογενούς οδού πήξης. Οι παράγοντες αυτοί του συμπληρώματος θα πυροδοτήσουν την απελευθέρωση χημικών μεσολαβητών από τα σιτευτικά κύτταρα και τα βασεόφιλα, μπορεί να προκαλέσουν υπόταση και χαμηλό κορεσμό οξυγόνου (139-140).



Εικόνα 3. Παθοφυσιολογία της αναφυλαξίας. Πηγή: Castells M. et al. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 140/Edition 2, pages 321–333, Copyright 2017

1.8 Παράγοντες κινδύνου και συν-παράγοντες

Τόσο η σοβαρότητα όσο και η έκβαση μιας αναφυλακτικής αντίδρασης δεν εξαρτάται μόνο από τον εκάστοτε εκλυτικό παράγοντα και τη συγκέντρωσή του, αλλά και από την παρουσία διαφόρων άλλων παραγόντων, ενδογενών και εξωγενών, που μπορεί να εξηγήσουν έως ένα βαθμό το λόγο για τον οποίο ένα αλλεργιογόνο, υπό συγκεκριμένες συνθήκες, μπορεί στον ίδιο ασθενή να είναι άλλοτε ανεκτό ή να προκαλεί ήπια αλλεργική αντίδραση και άλλοτε να έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση σοβαρή αναφυλαξίας. Παρουσία αυτών των παραγόντων, οι οποίοι ανευρίσκονται σε ποσοστό έως και 30% των αναφυλακτικών επεισοδίων, η αναφυλακτική αντίδραση μπορεί να γίνει σοβαρότερου βαθμού ή και απειλητική για τη ζωή (141-146).

Σύμφωνα με τους Niggemann και Beyer, οι παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση αναφυλαξίας μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις κατηγορίες (131):

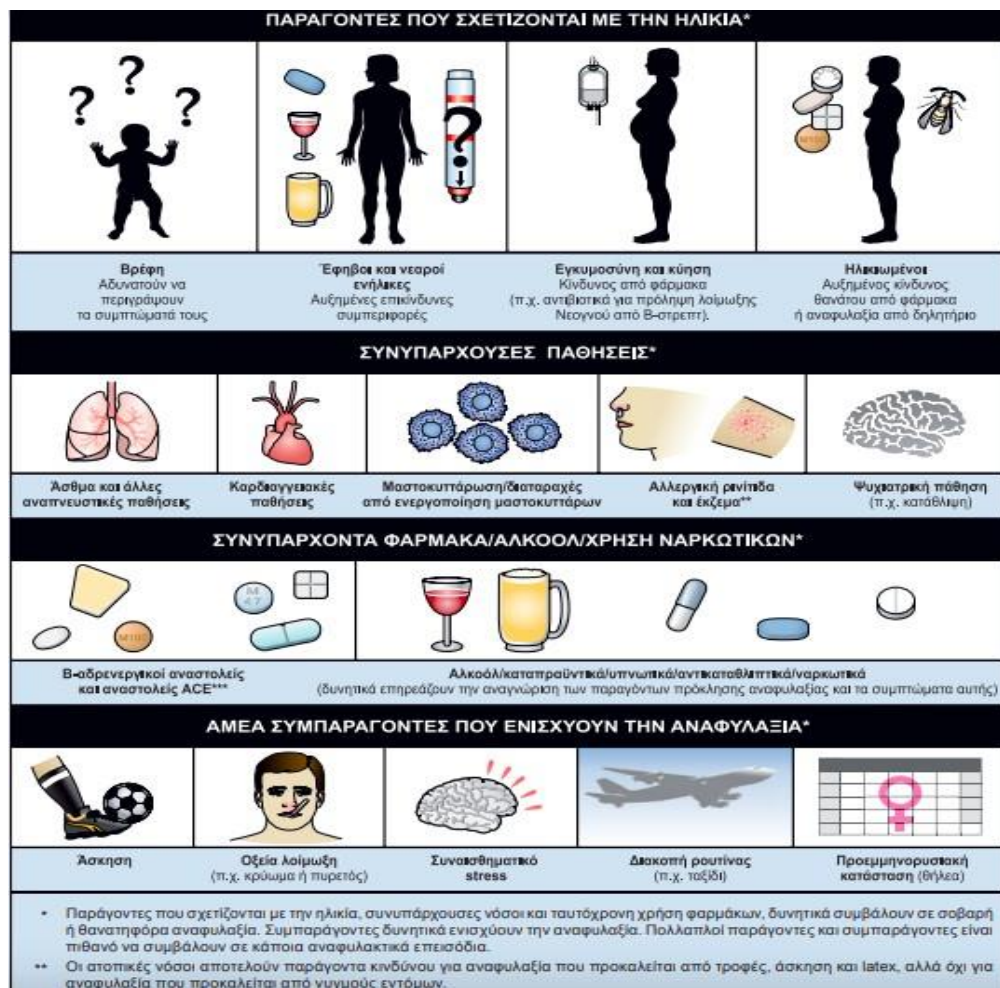
- *ενισχυτικοί παράγοντες*, που δρουν είτε μειώνοντας τον ουδό εμφάνισης αλλεργικής αντίδρασης είτε επηρεάζοντας άμεσα τον ανοσολογικό μηχανισμό της τύπου 1 αντίδρασης. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται η σωματική άσκηση, οι οξείες λοιμώξεις, συγκεκριμένα φάρμακα (πχ ΜΣΑΦ, αναστολείς αντλίας πρωτονίων), το αλκοόλ και η έμμηνος ρύση
- *συννοσηρότητες* (ή συνυπάρχουσες παθήσεις) όπως το άσθμα, η μαστοκυττάρωση και τα καρδιαγγειακά νοσήματα, που σχετίζονται με πιο σοβαρές αντιδράσεις ή/και αυξημένη θνησιμότητα
- *συμπαράγοντες*, οι οποίοι δεν επιδρούν στον ανοσολογικό μηχανισμό και περιλαμβάνουν συγκεκριμένα αλλεργιογόνα (π.χ. ξηρούς καρπούς), συγκεκριμένα στάδια ανάπτυξης (π.χ. εφηβεία), ψυχολογικούς παράγοντες (π.χ. συναισθηματικό στρες) ή φάρμακα (π.χ. αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης- AMEA, β- αδρενεργικοί αποκλειστές).

Αναλυτικότερα, παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση σοβαρής ή θανατηφόρας αναφυλαξίας αποτελούν οι παρακάτω (**Εικόνα 4**) (30,43,57,144-152):

- *Ηλικία*– στη βρεφική ηλικία, η αναγνώριση της αναφυλαξίας μπορεί να καθυστερήσει ή και να διαφύγει καθώς δεν είναι δυνατή η περιγραφή των συμπτωμάτων. Οι έφηβοι, λόγω της ριψοκίνδυνης συμπεριφοράς που συχνά τους χαρακτηρίζει, βρίσκονται επίσης σε αυξημένο κίνδυνο καθώς συχνά υποεκτιμούν τη σοβαρότητα της κατάστασης και αρνούνται να φέρουν μαζί τους τη συσκευή αυτοενέμενης αδρεναλίνης, ενώ οι

εγκυμονούσες διατρέχουν κίνδυνο από τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής (πχ αντιβιοτικά για την πρόληψη της περιγεννητικής μετάδοσης στρεπτόκοκκου ομάδας B). Τέλος, οι ηλικιωμένοι διατρέχουν κίνδυνο εκδήλωσης αναφυλαξίας, λόγω της φαρμακευτικής αγωγής που λαμβάνουν (β-αδρενεργικοί αποκλειστές, ανταγωνιστές του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης) εξαιτίας υποκείμενης καρδιαγγειακής ή πνευμονικής νόσου

- *Ατοπία*- αλλεργικές παθήσεις όπως το έκζεμα και η αλλεργική ρινίτιδα
- *Άσθμα*- κυρίως το μη επαρκώς ελεγχόμενο άσθμα
- *Μαστοκυττάρωση*- λόγω της αυξημένης απελευθέρωσης διαμεσολαβητών από τον αυξημένο αριθμό μαστοκυττάρων κατά τη διάρκεια αλλεργικών αντιδράσεων
- Άλλοι παράγοντες όπως η οξεία λοίμωξη του αναπνευστικού, το εμπύρετο σύνδρομο, η άσκηση, το συναισθηματικό στρες, η στέρηση ύπνου, η κατανάλωση αλκοόλ και φαρμάκων καθώς και η προεμμηνορυσιακή φάση.



Εικόνα 4. Παράγοντες κινδύνου και συμπαράγοντες αναφυλαξίας. Πηγή: Simons et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. J Allergy Clin Immunol. 2011

1.9. Κλινικά σημεία και συμπτώματα

Η αναφυλαξία, ως πολυσυστηματική αντίδραση, χαρακτηρίζεται από ευρύτατο φάσμα κλινικών εκδηλώσεων, που κυμαίνονται από ήπιες έως πολύ σοβαρές ή και θανατηφόρες.

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, τα συμπτώματα της αναφυλαξίας εκδηλώνονται εντός των δύο πρώτων ωρών από την έκθεση στο υπεύθυνο αλλεργιογόνο. Εμφανίζονται συνήθως εντός 30 λεπτών από την βρώση του τροφικού αλλεργιογόνου και ακόμη ταχύτερα στην περίπτωση της παρεντερικής χορήγησης φαρμάκου ή δηλητηρίου από υμενόπτερο. Μελέτη που αφορούσε περιστατικά θανατηφόρου αναφυλαξίας αναφέρει πως ο μέσος χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων έως την καρδιοαναπνευστική ανακοπή είναι 30 λεπτά για τα τροφικά αλλεργιογόνα, ενώ στην περίπτωση που το υπεύθυνο αλλεργιογόνο είναι δηλητήριο υμενοπτερού ή φάρμακο (παρεντερικώς χορηγούμενο), ο μέσος χρόνος είναι 15 και 5 λεπτά, αντίστοιχα (31,153).

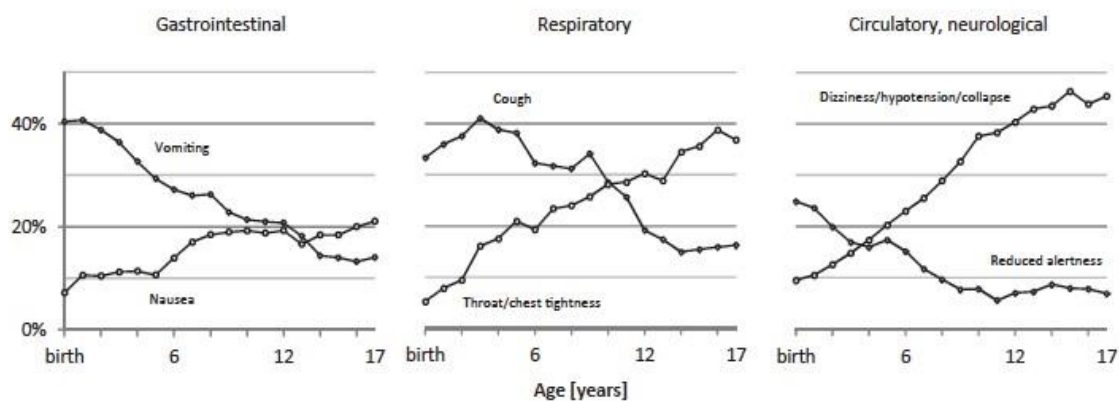
Η αναφυλαξία μπορεί να εκδηλωθεί με πληθώρα σημείων και συμπτωμάτων, με τα συχνότερα από αυτά να αναλύονται στον **Πίνακα 3**.

Δέρμα, βλεννογόνοι, υποδόριοι ιστοί
Ερύθημα, κνίδωση, κνησμός, αγγειοοίδημα, ιλαροειδές εξάνθημα
Περικογχικός κνησμός, ερύθημα και οίδημα επιπεφυκότων, δακρύρροια
Κνησμός και οίδημα χειλέων, γλώσσας, υπερώας, βλεφάρων
Κνησμός έξω ακουστικού πόρου
Κνησμός της περιοχής των γεννητικών οργάνων, των παλαμών και πελμάτων
Αναπνευστικό σύστημα
Μύτη: ρινικός κνησμός, συμφόρηση, ρινόρροια, φτάρνισμα
Λάρυγγας: κνησμός στο λαιμό και αίσθημα "σφιξίματος", δυσφωνία, βράγχος φωνής, ξηρός και ερεθιστικός βήχας, εισπνευστικός συριγμός (stridor), δυσφαγία
Πνεύμονες: δύσπνοια, αίσθημα "σφιξίματος" στο στήθος, βαθύς βήχας, βρογχόσπασμος/συρίττουσα αναπνοή (wheezing), μειωμένη μέγιστη εκπνευστική ροή-PEF, κυάνωση, αναπνευστική καταστολή
Γαστρεντερικό σύστημα
Ναυτία, έμετος, κολικοειδές κοιλιακό άλγος, διάρροια
Καρδιαγγειακό σύστημα
Προκάρδιο άλγος, ταχυκαρδία ή σπανιότερα βραδυκαρδία, αίσθημα παλμών, αρρυθμίες
Αίσθημα λιποθυμίας, υπόταση, καταπληξία, καρδιακή ανακοπή.
Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
Αίσθημα επερχόμενης καταστροφής, ανησυχία, σύγχυση, ζάλη, κεφαλαλγία,
Διαταραχή νοητικού επιπέδου, σπασμοί.
* Σε βρέφη και παιδιά: ξαφνική αλλαγή συμπεριφοράς όπως ευερεθιστότητα, διέγερση, διακοπή του παιχνιδιού και περίεργη προσκόλληση στον γονέα

Πίνακας 3. Συμπτώματα και αντικειμενικά ευρήματα αναφυλαξίας ανάλογα με το προσβαλλόμενο σύστημα οργάνων (17,154).

Εκδηλώσεις από δέρμα ή/και βλεννογόνους παρατηρούνται στην πλειοψηφία των αναφυλακτικών αντιδράσεων, αν και πρέπει να τονιστεί ότι η αναφυλαξία μπορεί να εκδηλωθεί και απουσία δερματικών εκδηλώσεων. Συμπτώματα από το αναπνευστικό ή το καρδιαγγειακό αποτελούν, δυνητικά, τα πιο απειλητικά για τη ζωή συμπτώματα αναφυλαξίας (31).

Δεδομένα από 1970 παιδιά με αναφυλαξία, κατά χρονικό διάστημα 2007-2015, αναφέρουν συμμετοχή του δέρματος στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών (92%), με κυριότερες εκδηλώσεις το αγγειοοίδημα, την κνίδωση, τον κνησμό και το ερύθημα. Μεγάλο ποσοστό ασθενών εμφάνισε συμπτώματα από το αναπνευστικό (80%), ενώ στους μισούς σχεδόν από τους ασθενείς εμφανίστηκαν συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα (45%). Τέλος, συμπτώματα από το καρδιαγγειακό αλλά και το κεντρικό νευρικό σύστημα παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 41% και 26% των ασθενών, αντίστοιχα (**Διάγραμμα 5**) (68).



Διάγραμμα 5. Συχνότητα συμπτωμάτων αναφυλαξίας σε σχέση με την ηλικία. Πηγή: Grabenhenrich et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry 2016 (68).

Αξίζει να σημειωθεί ότι στη βρεφική ηλικία, η διάγνωση της αναφυλαξίας αποτελεί πρόκληση για τους κλινικούς ιατρούς καθώς τα βρέφη, σε αντίθεση με τα μεγαλύτερα παιδιά, δεν έχουν τη δυνατότητα να περιγράψουν υποκειμενικά συμπτώματα (πχ κνησμός, αίσθημα "σφιζίματος" σε λαιμό ή στήθος), ενώ κάποια σημεία που είναι ενδεικτικά αναφυλαξίας στη βρεφική ηλικία, όπως ευερεθιστότητα, έντονο κλάμα, ερύθημα, σιελόρροια ή οι χαλαρές κενώσεις μετά από σίτιση, είναι μη ειδικά και παρατηρούνται συχνά και σε υγιή βρέφη.

Οι Rudders et al, μελετώντας τα συμπτώματα που παρουσίαζαν τα βρέφη με αναφυλαξία κατά την προσέλευση τους στα Τμήματα Επειγόντων, αναφέρουν εκδηλώσεις από δέρμα και βλεννογόνους σε ποσοστό 98% των περιστατικών, ενώ εκδηλώσεις από το αναπνευστικό και το γαστρεντερικό

καταγράφηκαν σε ποσοστό 59% και 56%, αντίστοιχα. Πολύ σπάνια αναφέρθηκαν σημεία και συμπτώματα από το καρδιαγγειακό στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα (9,105,144,156-157).

1.10 Ταξινόμηση βαρύτητας αναφυλαξίας

Η σοβαρότητα μιας αλλεργικής αντίδρασης ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό και κυμαίνεται από τοπικά συμπτώματα μέχρι γενικευμένες εκδηλώσεις, με το αναφυλακτικό σοκ να αποτελεί την πιο ακραία και σοβαρή εκδήλωση. Η ταξινόμηση, επομένως, της βαρύτητας της αναφυλακτικής αντίδρασης είναι σημαντική καθώς συμβάλλει τόσο στην αναγνώριση της νόσου όσο και στην έγκαιρη αντιμετώπιση του επεισοδίου.

Κατά καιρούς έχουν προταθεί διάφορα συστήματα ταξινόμησης της βαρύτητας των αλλεργικών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας. Εντούτοις, μέχρι και σήμερα, δεν υπάρχει κάποιο παγκοσμίως αποδεκτό. Το 2010 ο ΠΟΑ πρότεινε ένα σύστημα ταξινόμησης των συστηματικών αλλεργικών αντιδράσεων που εκδηλώνονται με την ανοσοθεραπεία, ενώ το 2017 οι Cox et al. πρότειναν τροποποίηση του παραπάνω συστήματος με σκοπό τη χρήση του σε συστηματικές αντιδράσεις οποιασδήποτε αιτιολογίας (158-159). Το τροποποιημένο αυτό σύστημα ταξινόμησης που περιγράφεται στον ακόλουθο πίνακα, παρουσιάστηκε από τον ΠΟΑ το 2020 (Cardona et al., 2020) (**Πίνακας 4**).

ΒΑΘΜΟΙ ΑΝΑΦΥΛΑΞΙΑΣ				
ΟΧΙ ΑΝΑΦΥΛΑΞΙΑ		ΑΝΑΦΥΛΑΞΙΑ		
1 ^ο Βαθμού	2 ^ο Βαθμού	3 ^ο Βαθμού	4 ^ο Βαθμού	5 ^ο Βαθμού
Συμπτώματα/ σημεία από ένα σύστημα	Συμπτώματα/ σημεία από ≥ 2 συστήματα του 1 ^ο Βαθμού	Ένα ή και περισσότερα από τα υπόλοιπα συμπτώματα/σημεία	Ένα ή και περισσότερα από τα υπόλοιπα συμπτώματα/σημεία	Ένα ή και περισσότερα από τα υπόλοιπα συμπτώματα/σημεία
Δέρμα/ Βλεννογόνοι -Κνίδωση ή/και ερύθημα-θερμότητα ή/και κνησμός σε σημείο άλλο από το σημείο της έγχυσης και/ή -Μυρμήγκιασμα χειλιών ή φαγούρα ή -Αγγειοοίδημα (όχι λαρυγγικό)		Κατώτερο αναπνευστικό -Ήπιος βρογχόσπασμος (βήχας, εκπνευστικός συριγμός, δυσκολία στη αναπνοή) που ανταποκρίνεται σε θεραπεία	Κατώτερο αναπνευστικό -σοβαρός βρογχόσπασμος που δεν ανταποκρίνεται ή επιδεινώνεται παρά τη θεραπεία	Κατώτερο ή ανώτερο αναπνευστικό -αναπνευστική ανεπάρκεια
Ή Ανώτερο αναπνευστικό Ρινικό: φτέρνισμα, ρινόρροια, κνησμός και/ή συμφόρηση και/ή -φαγούρα στο λαιμό και/ή -Βήχας που δεν σχετίζεται με βρογχόσπασμο -Ερύθημα, κνησμός	Και/ή Γαστρεντερικό - Κοιλιακές κράμπες και/ή -έμετος/διάρροια που δεν πληρούν τα τροποποιημένα κριτήρια αναφυλαξίας (2020)	Και/ή Γαστρεντερικό -Κοιλιακές κράμπες και/ή έμετος/διάρροια Άλλα -κράμπες της μήτρας +/- αιμορραγία	Και/ή Ανώτερο αναπνευστικό -Οίδημα λάρυγγα με εισπνευστικό συριγμό	Και/ή Καρδιαγγειακό -Κατάρρευση/ υπόταση* -Απώλεια συνείδησης
Ή Οφθαλμοί -Ερύθημα, κνησμός ή δακρύρροια Ή		Και/ή Κράμπες ή/και αιμορραγία λόγω μητροσύσπασης στις γυναίκες		
Άλλα -Ναυτία -Μεταλλική γεύση				

Πίνακας 4. Τροποποιημένο σύστημα ταξινόμησης της βαρύτητας των αλλεργικών αντιδράσεων. Πηγή: Cardona et al. World Allergy Organization Journal (2020)

1.11 Διφασική, ανθεκτική και παρατεινόμενη αναφυλαξία

Οι περισσότερες αναφυλακτικές αντιδράσεις ξεκινούν άμεσα μετά την επαφή με το υπεύθυνο αλλεργιογόνο, κλιμακώνονται και στη συνέχεια υποχωρούν πλήρως, ιδιαίτερα μετά από χορήγηση της κατάλληλης θεραπείας. Ωστόσο, ορισμένες αντιδράσεις υποχωρούν και επανεμφανίζονται ώρες αργότερα ή δεν υποχωρούν εντελώς για ώρες ή και ημέρες, απαιτώντας επιπλέον παρεμβάσεις. Η απουσία διεθνώς αποδεκτών ορισμών για την περιγραφή αυτών των αντιδράσεων, έχει περιορίσει τις γνώσεις μας ως προς την κατανόηση της επιδημιολογίας και των παραγόντων κινδύνου τους, καθώς και την ικανότητά μας για την αποτελεσματικότερη αντιμετώπισή τους (31).

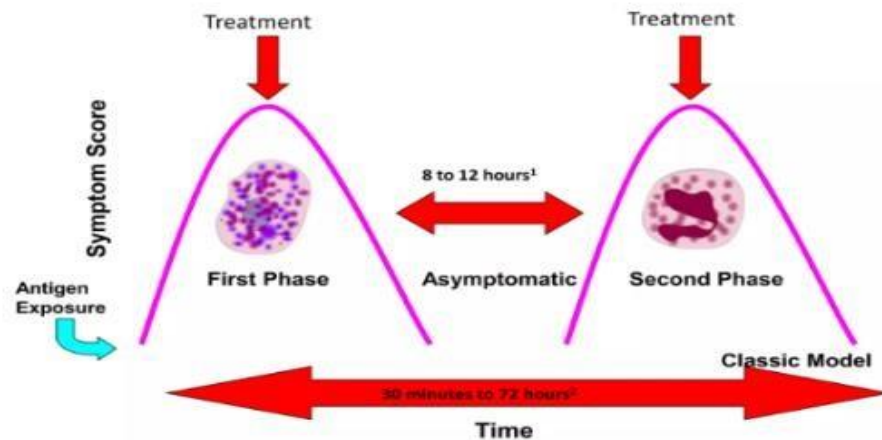
1.11.1. Διφασική αναφυλαξία

Παρόλο που οι περισσότεροι από τους ασθενείς με αναφυλαξία ακολουθούν μονοφασική πορεία, σε ορισμένες περιπτώσεις τα συμπτώματα μπορεί να επανεμφανιστούν ώρες μετά την αρχική υποχώρηση, χωρίς επανέκθεση στον εκλυτικό παράγοντα και τότε η αντίδραση ορίζεται ως διφασική (160).

Πρόσφατες δημοσιεύσεις αναφέρουν επίπτωση 4% με 6% επί του συνόλου των αναφυλακτικών αντιδράσεων (161-164). Ο χρόνος μέχρι την επανεμφάνιση των συμπτωμάτων ποικίλλει μεταξύ 4 και 24 ωρών στην πλειονότητα των ασθενών, ενώ σπανιότερα εμφανίζονται έως και 78 ώρες μετά την πρωταρχική αντίδραση. Λαμβάνοντας υπόψη την πιθανότητα διφασικής αντίδρασης, οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για την αναφυλαξία συνιστούν την παρακολούθηση των ασθενών σε νοσοκομείο για τουλάχιστον 4–6 (9) ή έως και 24 ώρες (31), ώστε να υπάρχει η δυνατότητα παρέμβασης στο προστατευόμενο περιβάλλον του νοσοκομείου (165-166).

Σε πρόσφατη ανάλυση δεδομένων από 10 Ευρωπαϊκές χώρες και τη Βραζιλία, το ποσοστό των διφασικών αντιδράσεων ήταν 4,7% στο σύνολο των αναφυλακτικών αντιδράσεων. Ως παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης διφασικής αναφυλαξίας αναφέρονται η σοβαρού βαθμού αντίδραση, η πολυοργανική συμμετοχή, τα δερματικά, γαστρεντερικά, σοβαρά αναπνευστικά και καρδιακά συμπτώματα, η αναφυλαξία από αράπικο φιστίκι/ξηρούς καρπούς ή από άγνωστο εκλυτικό παράγοντα, η άσκηση ως συμπαράγοντας, η χρόνια κνίδωση ως συννοσηρότητα, το παρατεταμένο διάστημα μεταξύ της επαφής με τον διεγέρτη και της έναρξης των πρωταρχικών συμπτωμάτων και η αντισταμινική θεραπεία (166) (**Διάγραμμα 6**).

BIPHASIC ANAPHYLAXIS



Διάγραμμα 6. Διφασική αναφυλαξία. Πηγή: Lieberman P.J *allergy Clin Immunol.* 2005.

1.11.2 Ανθεκτική αναφυλαξία

Αναφορικά με την ανθεκτική αναφυλαξία, δεν υπάρχει προς το παρόν αποδεκτός ορισμός σε διεθνές επίπεδο. Το 2021, το Συμβούλιο Αναζωογόνησης του Ηνωμένου Βασιλείου επικαιροποίησε τις οδηγίες του σχετικά με την επείγουσα αντιμετώπιση της αναφυλαξίας, ορίζοντας την ανθεκτική αναφυλαξία ως αυτήν «που απαιτεί συνεχή θεραπεία (λόγω επίμονων αναπνευστικών ή καρδιαγγειακών συμπτωμάτων) παρά τη χορήγηση δύο κατάλληλων δόσεων αδρεναλίνης, ενδομυϊκά» (167).

Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Patel et al. (2021) εκτιμά ότι το 3,4% (95%CI 1.9%-5.9%) των αντιδράσεων που αντιμετωπίζονται με αδρεναλίνη δεν έχουν την αναμενόμενη και επιθυμητή ανταπόκριση έπειτα από δυο δόσεις αδρεναλίνης, αν και οι περισσότερες αντιδράσεις αντιμετωπίζονται επαρκώς με τρεις δόσεις αδρεναλίνης (168). Η ανθεκτική αναφυλαξία είναι μάλλον αποτέλεσμα της συνεχιζόμενης απελευθέρωσης φλεγμονωδών μεσολαβητών στην κυκλοφορία, της ανεπαρκούς ποσότητας αδρεναλίνης (τόσο λόγω μη ικανοποιητικής δόσης όσο και λόγω έλλειψης κυκλοφορούντος όγκου για να εξασφαλιστεί η διακίνηση του φαρμάκου) (169).

Δεδομένα από το Ευρωπαϊκό Μητρώο Αναφυλαξίας αναφέρουν ότι περίπου 1 στις 100 σοβαρές αναφυλακτικές αντιδράσεις δεν ανταποκρίνονται στην βασική θεραπεία με αδρεναλίνη. Οι περιπτώσεις αυτές έχουν τον υψηλότερο κίνδυνο για θανατηφόρα κατάληξη και επομένως πρέπει να αντιμετωπίζονται άμεσα και με τον ενδεδειγμένο τρόπο. Τα φάρμακα, κυρίως τα ενδοφλέβια χορηγούμενα, αποτελούν το συχνότερο εκλυτικό παράγοντα, και οι ανθεκτικές στη θεραπεία αναφυλακτικές αντιδράσεις παρατηρούνται κυρίως κατά την περιεγχειρητική περίοδο. Ως

παράγοντες κινδύνου αναφέρονται το συνυπάρχον άσθμα και τα κακοήθη νοσήματα. Πρώιμη χρήση αδρεναλίνης και ίσως συμπληρωματικά και άλλα φάρμακα δεύτερης γραμμής όπως μπλε του μεθυλενίου και ντοπαμίνη (για τις περιπτώσεις ανθεκτικής υπότασης) και γλυκαγόνο (για τους ασθενείς που λαμβάνουν β αποκλειστές) μπορεί να αυξήσουν τις πιθανότητες επιβίωσης των ασθενών (170-171).

1.11.3 Παρατεινόμενη αναφυλαξία

Παρουσία συμπτωμάτων και/ή ευρημάτων από την κλινική εξέταση που πληρούν τα κριτήρια αναφυλαξίας NIAID/FAAN του 2006 και διαρκούν τουλάχιστον 4 ώρες (172).

1.12 Διάγνωση- Εργαστηριακός έλεγχος

Η διάγνωση της αναφυλαξίας είναι, κατά κανόνα, κλινική και βασίζεται στη συμπτωματολογία κατά τη διάρκεια του οξέος επεισοδίου και στο ιστορικό πρόσφατης έκθεσης σε κάποιον εκλυτικό παράγοντα (9). Πρέπει να τονισθεί ότι η αναφυλαξία δεν είναι πάντα εύκολο να αναγνωριστεί όπως πχ στην περίπτωση των βρεφών, τα οποία αδυνατούν να περιγράψουν υποκειμενικά συμπτώματα ενώ, όπως έχει ήδη αναφερθεί, κάποια μη ειδικά κλινικά σημεία, ενδεικτικά αναφυλαξίας, παρατηρούνται συχνά και σε υγιή βρέφη. Επιπρόσθετα, στις περιπτώσεις όπου κυριαρχούν συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα όπως επίμονο κοιλιακό άλγος ή έμετοι ή ο ασθενής εμφανίζει υπόταση, η διάγνωση της αναφυλαξίας αποτελεί πρόσκληση, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις όπου απουσιάζουν οι τυπικές δερματικές βλάβες.

Η διάγνωση θα τεθεί με τη λεπτομερή λήψη του ιστορικού του ασθενούς και την κλινική εξέταση, χρησιμοποιώντας τα διαγνωστικά κριτήρια που έχουν θεσπιστεί. Προς το παρόν δεν υπάρχει αξιόπιστη εργαστηριακή εξέταση που να επιβεβαιώνει τη διάγνωση της αναφυλαξίας κατά την οξεία φάση, αν και οι χρησιμοποιούμενοι βιοδείκτες (όπως η τρυπτάση ορού) μπορεί να χρησιμεύσουν στη μετέπειτα παρακολούθηση του περιστατικού αναφυλαξίας (επιβεβαίωση της διάγνωσης και περαιτέρω διερεύνηση κατά τον αλλεργιολογικό έλεγχο) καθώς επίσης και στη διαφορική διάγνωση από άλλες καταστάσεις που μιμούνται την αναφυλαξία (67,173).

Η τρυπτάση ορού ανήκει στην οικογένεια των πρωτεασών σερίνης και ανευρίσκεται κυρίως στα μαστοκύτταρα αλλά και στα βασεόφιλα κύτταρα, σε πολύ μικρότερο ποσοστό. Αποτελεί σχετικά ειδικό δείκτη αποκοκκίωσης των μαστοκυττάρων, ενώ πρόκειται για τον καλύτερα μελετημένο και ταυτόχρονα το συχνότερα χρησιμοποιούμενο βιοδείκτη στα περιστατικά αναφυλαξίας. Ιδανικά, η μέτρηση της τρυπτάσης στον όρο του ασθενούς πρέπει να γίνεται τις πρώτες 1 με 2

ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων, καθώς τα επίπεδα της κορυφώνονται εντός 60 έως 90 λεπτών από την έναρξη του επεισοδίου και παραμένουν αυξημένα 6 έως και 8 ώρες μετά το επεισόδιο, με χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 2 ώρες (Διάγραμμα 7). Για την επιβεβαίωση της αναφυλαξίας, τα συνεχόμενα δείγματα τρυπτάσης έχουν μεγαλύτερη ειδικότητα και ευαισθησία από μια μεμονωμένη μέτρηση. Προτείνεται, λοιπόν, μέτρηση της βασικής τρυπτάσης ορού τουλάχιστον 24 ώρες μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων αναφυλαξίας, ακόμη και όταν η συγκέντρωση τρυπτάσης κατά τη διάρκεια του επεισοδίου παραμένει εντός φυσιολογικών ορίων (174-178). Φυσιολογικά επίπεδα τρυπτάσης ορού θεωρούνται από 0 έως 11 ng/ml, ενώ επίπεδα μεγαλύτερα από 11,4 ng/ml υποδηλώνουν ενεργοποίηση μαστοκυττάρων/βασεοφίλων ή αύξηση του συνολικού αριθμού των μαστοκυττάρων. Αναλυτικότερα, επίπεδα τρυπτάσης ορού >2 ng/ml +1,2 φορές X βασικά επίπεδα τρυπτάσης, θεωρούνται ότι είναι σημαντικά αυξημένα. Σε ασθενείς με αναφυλαξία έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα τρυπτάσης του ορού επηρεάζονται από τον εκλυτικό παράγοντα. Πιο συγκεκριμένα, τα επίπεδα τρυπτάσης αυξάνονται συχνότερα στις περιπτώσεις αναφυλαξίας από δηλητήριο υμενοπτέρων και από φάρμακα, εν αντιθέσει με τις τροφοεξαρτώμενες αντιδράσεις, όπου η τρυπτάση δεν αποτελεί συνήθως χρήσιμο βιοδείκτη και παραμένει εντός φυσιολογικών ορίων. Η ολική τρυπτάση ορού μπορεί να ανευρίσκεται σε υψηλά επίπεδα (>20 ng/ml) σε ασθενείς με συστηματική μαστοκυττάρωση, η οποία συσχετίζεται με μετάλλαξη της τυροσινικής κινάσης KIT. Επίσης μπορεί να είναι υψηλή σε αιματολογικά νοσήματα (οξεία μυελογενής λευχαιμία, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο), στο υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο και σε κληρονομικά νοσήματα, όπως η οικογενής τρυπτασαιμία (173,179-183). Μελέτη των Aniceto και συν. αναφέρει πως σε σοβαρού βαθμού αναφυλακτική αντίδραση (IV βαθμού) παρατηρήθηκαν σημαντικά υψηλότερα βασικά επίπεδα τρυπτάσης ορού συγκριτικά με αυτά που καταγράφηκαν σε ασθενείς με ήπιας- μέτριας σοβαρότητας αλλεργικής αντίδρασης (II /III βαθμού), γεγονός που θα μπορούσε να συμβάλλει στην αναγνώριση των ασθενών που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής αναφυλαξίας και, ως εκ τούτου, στην ταχύτερη και αποτελεσματικότερη αντιμετώπισή τους (180).

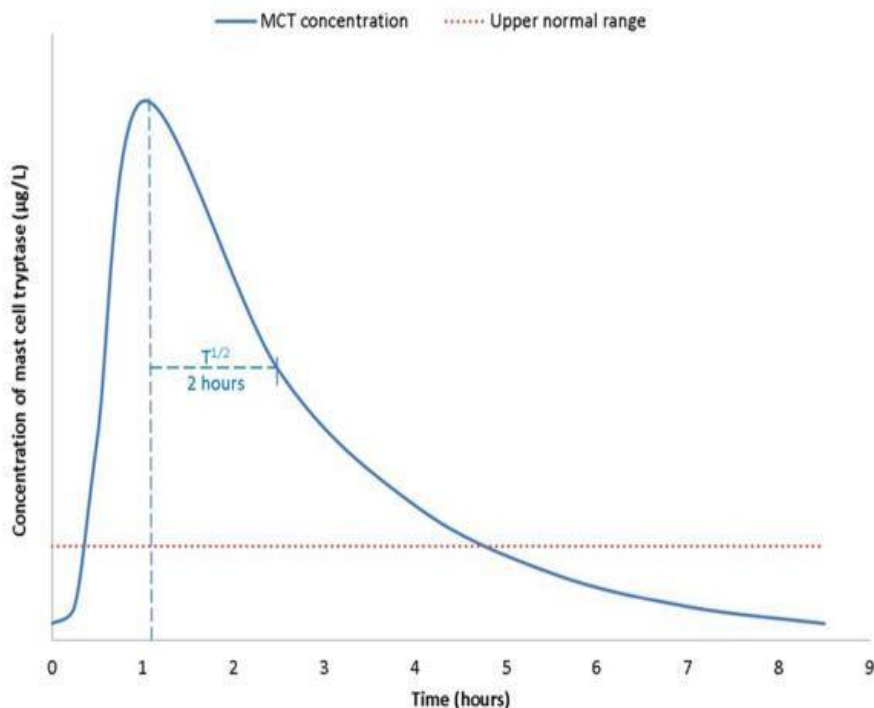
Παρόλα αυτά, υπάρχει πιθανότητα ακόμη και σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού αναφυλαξία, να μην παρατηρείται αύξηση στα επίπεδα της τρυπτάσης ορού (184-186). Για το λόγο αυτό, σε καμία περίπτωση δε θα πρέπει να καθυστερεί η αντιμετώπιση της αναφυλακτικής αντίδρασης προκειμένου να ληφθεί δείγμα για τον προσδιορισμό της τρυπτάσης.

Η ισταμίνη αποτελεί επίσης δείκτη ενεργοποίησης των μαστοκυττάρων και βασεοφίλων κυττάρων, ενώ συσχετίζεται με τη σοβαρότητα του αναφυλακτικού επεισοδίου. Η συγκέντρωση

της ισταμίνης του πλάσματος κορυφώνεται εντός των πρώτων 5-10 λεπτών από την έναρξη των συμπτωμάτων, ενώ στη συνέχεια μειώνεται και φτάνει στα βασικά της επίπεδα εντός 30 λεπτών, καθώς μεταβολίζεται με ταχύ ρυθμό από τη Ν-μεθυλοτρανσφεράση και την οξειδάση της διαμίνης, καθιστώντας έτσι την εξέταση μη βοηθητική στην περίπτωση που ο ασθενής εξεταστεί πέραν του διαστήματος αυτού. Εναλλακτικά, μπορεί να προσδιοριστεί ο μεταβολίτης της ισταμίνης (Ν-μεθυλισταμίνη) στα ούρα 24ωρου, όπου η τιμή της παραμένει αυξημένη έως και 24 ώρες μετά την έναρξη του επεισοδίου και ιδανικά, να ληφθεί συγκριτικά και δεύτερο δείγμα, ως δείγμα αναφοράς, μετά τη λύση του επεισοδίου.

Τα τελευταία χρόνια η προσοχή των ερευνητών έχει στραφεί προς την ανεύρεση άλλων, νεότερων, βιοδεικτών για τη διάγνωση της αναφυλαξίας (185).

Ο παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (platelet activating factor-PAF) είναι ένα φωσφολιπίδιο που συντίθεται και απεκκρίνεται από τα μαστοκύτταρα, τα μονοκύτταρα, τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα, ενώ συνδεόμενος με τον υποδοχέα του στα αιμοπετάλια, μονοκύτταρα, μακροφάγα και ουδετερόφιλα, μπορεί προκαλέσει τυπικές εκδηλώσεις αναφυλαξίας. Λόγω του ταχέως μεταβολισμού και αδρανοποίησής του από το ένζυμο PAFακετυλοϋδρολάση, έχει μικρό χρόνο ημίσειας ζωής, που κυμαίνεται από 3 έως 13 λεπτά, περιορίζοντας την πιθανή χρήση του ως διαγνωστικό βιοδείκτη στην αναφυλαξία. Ωστόσο, φαίνεται να υπάρχει μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων PAF και της ακετυλοϋδρολάσης στον ορό και της σοβαρότητας του επεισοδίου της αναφυλαξίας. Τα χαμηλά επίπεδα του ενζύμου συσχετίζονται με υψηλά επίπεδα PAF καθώς επίσης με υπόταση και θανατηφόρα ή παρ'ολίγον θανατηφόρα αναφυλαξία. Επομένως είναι πιθανό να μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένας προγνωστικός δείκτης της σοβαρότητας της αναφυλαξίας.



Διάγραμμα 7. Χρονική κινητική της τρυπτάσης των μαστοκυττάρων (MCT) κατά τη διάρκεια μιας αναφυλακτικής αντίδρασης, από μια βασική συγκέντρωση (προ-αντίδραση), το MCT απελευθερώνεται γρήγορα από τα μαστοκύτταρα και κορυφώνεται ~1–2 ώρες μετά την έκθεση σε αλλεργιογόνο. Το $T_{1/2}$ είναι ~2 ώρες. Οι συγκεντρώσεις επιστρέφουν στη γραμμή βάσης εντός 24 ωρών μετά την πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων και των σημείων αναφυλαξίας (173).

Τα επίπεδα άλλων φλεγμονωδών μεσολαβητών στον ορό όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων α (TNF- α), οι ιντερλευκίνες 6 και 1b (IL-6 και IL-1b) μπορούν να είναι αυξημένα σε ασθενείς με αναφυλαξία, αλλά η ευαισθησία και η ειδικότητά τους δεν έχουν ακόμη εξακριβωθεί. Τα λευκοτριένια C_4 (LTC $_4$), η προσταγλανδίνη D_2 (PGD $_2$) και ο μεταβολίτης της (11-b-PGF $_2$ -a) εκκρίνονται από τα ενεργοποιημένα μαστοκύτταρα και βασεόφιλα και μπορούν να μετρηθούν σε συλλογή ούρων 24 ώρου, με χαμηλή όμως ευαισθησία. Η χυμάση και καρβοξυπεπτιδάση A3 εκκρίνονται μόνο από μαστοκύτταρα και βασεόφιλα κύτταρα και ενώ ενδεχομένως αποτελούν κατάλληλους βιοδείκτες ενεργοποίησης μαστοκυττάρων, ο προσδιορισμός τους δεν είναι προς το παρόν εφικτός στην κλινική πράξη (173-177,185-192).

1.13 Διαφορική διάγνωση

Η αναφυλαξία, ως πολυσυστηματική νόσος, μπορεί να εκδηλωθεί με πληθώρα σημείων και συμπτωμάτων και επομένως είναι δυνατόν να συγχέεται με άλλες παθήσεις (1,192-194). Οι παθήσεις που μπορεί να μιμηθούν την αναφυλαξία και θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη στη διαφορική διάγνωση είναι οι εξής:

- *συνήθη αίτια/νοσήματα* όπως οξεία γενικευμένη κνίδωση, ασθματικός παροξυσμός, εισρόφιση ξένου σώματος, βαγοτονικές αντιδράσεις, επιληψία, έμφραγμα, πνευμονική εμβολή, εγκεφαλικό επεισόδιο
- *Επεισόδια υπεραιμίας (έξαψης) του δέρματος (flushing)* όπως θυρεοτοξική κρίση, φαιοχρωμοκύττωμα, καρκινοειδές σύνδρομο, μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς, σύνδρομο Red man λόγω βανκομυκίνης
- *καταπληξία άλλης αιτιολογίας* όπως σηπτική, υποβολαιμική, καρδιογενής
- *αντιδράσεις από ενδογενή υπερπαραγωγή ισταμίνης* όπως μαστοκυττάρωση και σύνδρομο ενεργοποίησης των μαστοκυττάρων, βασηοφιλική λευχαιμία
- *αντιδράσεις που συμβαίνουν μετά το γεύμα* όπως στοματοφαρυγγικό αλλεργικό σύνδρομο, σκομβροειδωση, θειώδη, μονονατριούχο γλουταμινικό οξύ
- *μη οργανικά νοσήματα* όπως κρίσεις πανικού, σύνδρομο Munchausen, δυσλειτουργία φωνητικών χορδών

Όσον αφορά συγκεκριμένα τα βρέφη, στη διαφορική διάγνωση της αναφυλαξίας περιλαμβάνονται τα εξής (192-194) :

- Από το δέρμα: οξεία κνίδωση, αγγειοοίδημα
- Από το αναπνευστικό: αποφρακτικά φαινόμενα, συγγενούς (λαρυγγική μεμβράνη, αγγειακός δακτύλιος, τραχειο-βρογχομαλάκυνση) ή επίκτητης αιτιολογίας (εισρόφιση ξένου σώματος, οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα , βρογχολίτιδα, άσθμα, ασφυξία, κατακράτηση αναπνοής)
- Από το γαστρεντερικό: αποφρακτικές καταστάσεις, συγγενείς (πχ πυλωρική στένωση) ή επίκτητες (πχ. εγκολεασμός, συστροφή)
- Από το κεντρικό νευρικό σύστημα: σπασμοί, τραύμα, κακοποίηση, αυξημένη ενδοκράνια πίεση

- Καταπληξία (σηπτική, υποβολαιμική, καρδιογενής)
- Μεταβολικές διαταραχές
- Λοιμώξεις (πχ κοκκύτης, γαστρεντερίτιδα, μηνιγγίτιδα)
- Δηλητηρίαση από φάρμακα ή τοξίνες
- Σύνδρομο Munchausen

1.14 Θεραπευτική αντιμετώπιση

1.14.1 Αντιμετώπιση οξέος επεισοδίου

Σε κάθε ασθενή με αναφυλαξία είναι σημαντικό να ακολουθούνται τα παρακάτω βασικά βήματα κατά την αντιμετώπιση του οξέος επεισοδίου (Εικόνα 6):

- 1) άμεση απομάκρυνση του υπεύθυνου εκλυτικού παράγοντα, εάν είναι δυνατόν (π.χ. διακοπή ενδοφλέβιας χορήγησης φαρμάκου)
- 2) εκτίμηση του αναπνευστικού συστήματος (βατότητα αεραγωγού και αναπνοή), της κυκλοφορίας, του επιπέδου συνείδησης, του δέρματος, και ταυτόχρονα κλήση για βοήθεια
- 3) χορήγηση αδρεναλίνης ενδομυϊκά στην έξω- πλάγια επιφάνεια του μηρού
- 4) σωστή τοποθέτηση του ασθενούς προκειμένου να διατηρηθεί ο ενδοαγγειακός όγκος και να αποφευχθεί το σύνδρομο άδειας κοιλής φλέβας / άδειας κοιλίας. Έτσι λοιπόν, ασθενείς με καρδιαγγειακή αστάθεια θα πρέπει να τοποθετούνται σε ύπτια θέση, με ανασηκωμένα κάτω άκρα, σε αντίθεση με όσους εμφανίζονται με αναπνευστική δυσχέρεια, όπου ιδανική θεωρείται η καθιστή θέση. Η θέση ανάνηψης συνιστάται στους ασθενείς με απώλεια αισθήσεων, ενώ η έγκυος θα πρέπει να τοποθετείται σε αριστερή πλάγια κατάκλιση. Τέλος, θα πρέπει να αποφεύγεται οποιαδήποτε απότομη αλλαγή σε πιο όρθια στάση (10-11,13,185).

Η χορήγηση αδρεναλίνης αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση της αναφυλαξίας και θα πρέπει να χορηγείται χωρίς καθυστέρηση, ακόμη και σε υποψία αναφυλαξίας, καθώς εμποδίζει την εξέλιξη της αναφυλακτικής αντίδρασης και μειώνει τη θνησιμότητα, τα ποσοστά νοσηλείας και την πιθανότητα διαφασικών αντιδράσεων (1,9,29-32). Η αδρεναλίνη είναι σημαντική ορμόνη και νευροδιαβιβαστής, που αντιστρέφει τις παθοφυσιολογικές διεργασίες της αναφυλαξίας με τις ακόλουθες δράσεις της: διεγείροντας τους α1-αδρενεργικούς υποδοχείς, προκαλεί περιφερική αγγειοσυσπασση, με επακόλουθο την αύξηση της αρτηριακής πίεσης και την ελάττωση του οιδήματος των ιστών. Μέσω της δράσης της (θετική ινότροπο και χρονότροπο) στους β1αδρενεργικούς υποδοχείς τους καρδιακού μυός, ενισχύει τη συσταλτικότητά του, ενώ

διεγείροντας, τέλος, τους β2-αδρενεργικούς υποδοχείς, προκαλεί βρογχοδιαστολή μέσω χάλασης των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων και αναστέλλει την απελευθέρωση των φλεγμονωδών μεσολαβητών. Βάσει διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών, συστήνεται η ενδομυϊκή χορήγηση της αδρεναλίνης στην έξω-πλάγια επιφάνεια του μηρού. Η συγκεκριμένη περιοχή φαίνεται να αποτελεί ιδανικό σημείο χορήγησης καθώς ο έξω πλατύς μυς χαρακτηρίζεται από εξαιρετική αγγειοβρίθεια και μεγάλο μέγεθος, με αποτέλεσμα να επιτυγχάνεται γρήγορα η μέγιστη συγκέντρωσή της στο πλάσμα. Η ενδομυϊκή χορήγηση υπερτερεί έναντι της υποδόριας καθώς επιτυγχάνει υψηλότερη (2136 ± 351 έναντι 1802 ± 214 pg/ml) και ταχύτερη (8 ± 2 έναντι 34 ± 14 λεπτά) μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα. Η αδρεναλίνη διατίθεται σε ενέσιμη μορφή τόσο σε αμπούλες υδατικού διαλύματος 1:1000 (1mg/ml), όσο και σε προγεμισμένη σύριγγα αυτόματης έγχυσης. Για την ενδομυϊκή χορήγηση υδατικού διαλύματος αδρεναλίνης 1:1000 (1mg/ml), η δόση που συνιστάται είναι 0,01 mg/kg βάρους σώματος, με μέγιστη δόση 0,3 mg για το παιδί και 0,5 mg για τον ενήλικα (Πίνακας 5). Στην Ελλάδα, το εν λόγω διάλυμα (1:1000 και συγκέντρωσης 1mg/ml) κυκλοφορεί εντός καραμελόχρωων φυσίγγων του 1 ml. Η χορήγηση αδρεναλίνης μπορεί να επαναληφθεί με μεσοδιαστήματα 5-15 λεπτών αν δεν υπάρχει ανταπόκριση και μέχρις ότου σταθεροποιηθεί η κατάσταση του ασθενούς, ενώ το 98% των αντιδράσεων ανταποκρίνεται στη 2^η ή 3^η δόση της ενδομυϊκά χορηγούμενης αδρεναλίνης. Πρέπει να τονιστεί ότι η ενδοφλέβια οδός χορήγησης της αδρεναλίνης δε συστήνεται ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής καθώς σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υπερδοσολογίας αλλά και καρδιαγγειακών επιπλοκών. Υπερβολικές δόσεις αδρεναλίνης, ιδιαίτερα μέσω της ενδοφλέβιας οδού, μπορεί να προκαλέσουν ταχυαρρυθμίες, σοβαρή υπέρταση, έμφραγμα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικό επεισόδιο (1,9-15,26,195-203). Σύμφωνα με οδηγίες του Συμβουλίου Αναζωογόνησης της Βρετανίας, η ενδοφλέβια χορήγηση αδρεναλίνης πρέπει να γίνεται μόνο από εξειδικευμένο προσωπικό που είναι εξοικειωμένο με τη χρήση της αδρεναλίνης ενδοφλεβίως, όπως π.χ. αναισθησιολόγοι και ιατροί μονάδων εντατικής θεραπείας, ξεκινώντας με δόση 0.5- 1 ml/Kg/h (1 ml διαλύματος αδρεναλίνης 1:1000 σε 100 ml ορού NaCl 0.9%) και, τιτλοποίηση της δόσης, ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς (167).

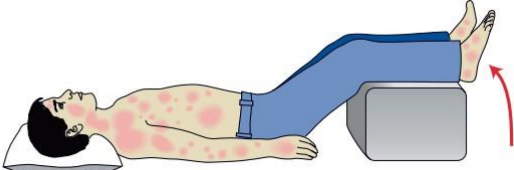
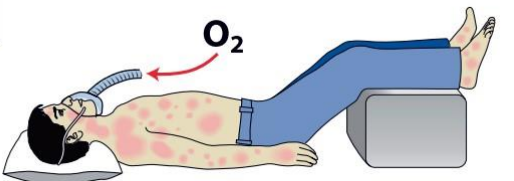
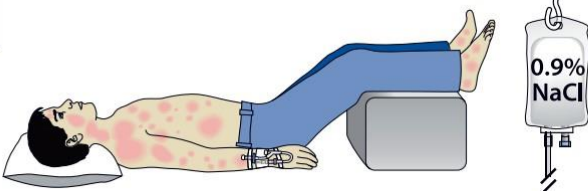
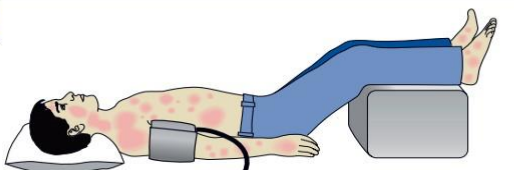
Το 2024 ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) ενέκρινε μια νέα, εναλλακτική, μη ενέσιμη αδρεναλίνη σε μορφή ρινικού εκνεφώματος (σπρέι) για την επείγουσα αντιμετώπιση της αναφυλαξίας σε ενήλικες και παιδιά βάρους ≥ 30 Kg. Βάσει μελετών, το ρινικό εκνέφωμα 1mg αδρεναλίνης είναι βιοϊσοδύναμο με 0.3mg ενδομυϊκής χορήγησης, με πιο γρήγορη απορρόφηση και καλύτερες αιμοδυναμικές αποκρίσεις, χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η συγκεκριμένη μορφή αδρεναλίνης αναμένεται να βελτιώσει τα ποσοστά της χορηγούμενης

αδρεναλίνης καθώς αρκετοί ασθενείς καθυστερούν ή και αποφεύγουν τη θεραπεία με συσκευή αυτοενιέμενης αδρεναλίνης λόγω του φόβου τους για τις βελόνες.

Να σημειωθεί ότι σε ασθενείς που λαμβάνουν β-αδρενεργικούς αποκλειστές, η αδρεναλίνη μπορεί να μην είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του επεισοδίου αναφυλαξίας, μολονότι αυτό συναντάται συχνότερα στον ενήλικο πληθυσμό. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν σοβαρή υπόταση, παράδοση βραδυκαρδία και βρογχόσπασμο. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται η χορήγηση γλυκαγόνης, που ενεργοποιώντας την αδενυλ-κυκλάση, παρακάμπτει τους βαδρενεργικούς υποδοχείς, αναστρέφοντας με τον τρόπο αυτό την υπόταση και τον βρογχόσπασμο. Η συνιστώμενη δόση για τα παιδιά είναι 0,5 έως 1 mg (20-30 $\mu\text{g/kg}$) και χορηγείται αρχικά ενδοφλεβίως σε διάστημα περισσότερο από 5 λεπτά και στη συνέχεια με έγχυση 5-15 $\mu\text{g/min}$ (204-206).

Όσον αφορά τυχόν παρενέργειες από τη χορήγηση αδρεναλίνης, αυτές είναι κυρίως παροδικές και περιλαμβάνουν ωχρότητα, τρόμο, ανησυχία, αίσθημα παλμών, ζάλη και κεφαλαλγία. Σοβαρές παρενέργειες όπως κοιλιακές αρρυθμίες, υπερτασική κρίση και πνευμονικό οίδημα οφείλονται συνήθως σε υπερδοσολογία, ανεξάρτητα από την οδό χορήγησης, αν και συνηθέστερα παρατηρούνται μετά από ενδοφλέβια χορήγηση της αδρεναλίνης (42,153,207-212).

Δεν υπάρχουν απόλυτες αντενδείξεις στη χορήγηση αδρεναλίνης για την αντιμετώπιση του επεισοδίου αναφυλαξίας και σύμφωνα με τον ΠΟΥ, τα οφέλη από τη χορήγηση της αδρεναλίνης υπερτερούν των κινδύνων τόσο στους ηλικιωμένους όσο και στους ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο (42).

1	Απαιτείται γραπτό πρωτόκολλο επείγουσας ανάγκης για την αναγνώριση και αντιμετώπιση της αναφυλαξίας και γίνονται τακτικές δοκιμές.
2	Τερματίζουμε την έκθεση στον παράγοντα πρόκλησης εάν είναι δυνατόν, π.χ. διακοπή της ενδοφλέβιας χορήγησης ενός διαγνωστικού ή θεραπευτικού παράγοντα που φαίνεται να προκαλεί τα συμπτώματα.
3	 Αξιολόγηση της κυκλοφορίας του αίματος του ασθενούς, της κατάστασης των αεραγωγών, της αναπνοής, της νοητικής κατάστασης, του δέρματος και του σωματικού βάρους (μάζα).
4	 Άμεσα και ταυτόχρονα, εκτελούνται τα βήματα 4, 5 και 6
5	 Χορήγηση επινεφρίνης (αδρεναλίνης) ενδομυϊκά στο μέσο-έξω μέρος του μηρού, 0,01 mg/kg από διάλυμα 1:1.000 (1 mg/mL), μέγιστη δόση 0,5 mg (ενήλικες) ή 0,3 mg (παιδιά). Καταγραφή του χρόνου και της δοσολογίας και επανάληψη σε 5–15 min εάν χρειάζεται. Οι περισσότεροι ασθενείς ανταποκρίνονται σε 1 ή 2 δόσεις.
6	 Τοποθέτηση ασθενούς στην πλάτη του ή σε άνετη θέση εάν υπάρχει αναπνευστική δυσχέρεια και/ή έμετος. Ανόρθωση των κάτω άκρων. Θάνατος μπορεί να επέλθει εντός δευτερολέπτων εάν ο ασθενής στέκεται ή κάθεται απότομα.
7	 Όταν υπάρχει ένδειξη χορηγείται χαμηλή ροή συμπληρωματικού οξυγόνου (8–10 L/min) με μάσκα προσώπου.
8	 Εγκατάσταση ενδοφλέβιας πρόσβασης με βελόνα ή καθετήρα μεγάλου αυλού (14–16 gauge). Όταν υπάρχει ένδειξη χορηγούνται 1–2 Lt φυσιολογικού ορού με ταχύτητα (π.χ. 5–10 mL/Kg στα πρώτα 5–10 min σε ενήλικες, 10 mL/Kg σε παιδιά).
9	 Όταν υπάρχει ένδειξη σε οποιαδήποτε στιγμή, εφαρμόζεται καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση με συνεχείς πιέσεις στο στήθος και αναπνοή διάσωσης
10	 Επιπλέον, Σε τακτά διαστήματα ελέγχεται η αρτηριακή πίεση του ασθενούς, ο καρδιακός ρυθμός και η καρδιακή λειτουργία, η αναπνευστική λειτουργία και η οξυγόνωση (συνεχής παρακολούθηση, εάν είναι δυνατόν).

Εικόνα 6. Αρχική αντιμετώπιση αναφυλαξίας. Έναρξη καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης με θωρακικές συμπίεσεις (ρυθμός 100–120/min και βάθος 5–6 cm σε ενήλικες, ρυθμός >100 μαλάξεις/min και βάθος 5 cm σε παιδιά (4 cm σε νεογνά). Πηγή. Simons et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. J Allergy Clin Immunol. 2011 Mar;127(3):587-93. e1-22. (66)

Ηλικία	Δόση
Άνω των 12 ετών	0,5 mg IM (0,5ml 1:1000 διαλύματος)
6 - 12 ετών	0,3 mg IM (0,3ml 1:1000 διαλύματος)
1 έτους – 5 ετών	0,15 mg IM (0,15ml 1:1000 διαλύματος)
Βρέφη < 10Kg	0,01mg/kg IM (0,01ml/kg 1:1000 διαλύματος)

Πίνακας 5. Συνιστώμενη δοσολογία χορήγησης αδρεναλίνης ενδομυϊκά (WAO, 2020) (1)

Η αντιμετώπιση του αναφυλακτικού επεισοδίου συνεχίζεται με:

- υψηλής ροής οξυγόνο σε ασθενείς με αναπνευστική δυσχέρεια και σε όσους έχουν λάβει περισσότερες από 1 δόσεις αδρεναλίνης
- τοποθέτηση φλεβικής γραμμής με βελόνα ή καθετήρα μεγάλου αυλού (14-16 gauge)
- ενδοφλέβια χορήγηση υγρών (NaCl 0,9%) σε δόση 20 ml/kg εφάπαξ σε ασθενείς με καρδιαγγειακή αστάθεια
- όπου ενδείκνυται, καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση με συνεχείς θωρακικές συμπίεσεις
 - εισπνεόμενους β2-αγωνιστές βραχείας δράσης, σε ασθενείς που παρουσιάζουν βρογχόσπασμο κατά τη διάρκεια του αναφυλακτικού επεισοδίου (1,11,31).

Τα αντισταμινικά και τα κορτικοστεροειδή αποτελούν συμπληρωματική θεραπεία στην αναφυλαξία (31,210). Παρά το γεγονός ότι χρησιμοποιούνται στην πλειονότητα των περιστατικών αναφυλαξίας, εντούτοις δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρησιμότητα τους στην οξεία αντιμετώπιση του αναφυλακτικού επεισοδίου. Σε κάθε περίπτωση η χορήγηση αυτών των φαρμάκων δεν πρέπει να καθυστερεί τη χορήγηση αδρεναλίνης που αποτελεί το φάρμακο εκλογής. Σύμφωνα με πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες, τα αντισταμινικά αποτελούν θεραπεία δεύτερης ή και τρίτης γραμμής, ενώ στις περισσότερες από αυτές εκφράζεται η ανησυχία ότι η χρήση τους μπορεί να καθυστερήσει τη χορήγηση της αδρεναλίνης, που αποτελεί τη μοναδική αποτελεσματική θεραπεία της αναφυλαξίας (11,169,188,203). Ως ανταγωνιστές των υποδοχέων ισταμίνης, θεωρούνται αποτελεσματικά στην ανακούφιση από τα δερματικά συμπτώματα που σχετίζονται με την αναφυλαξία όπως ο κνησμός, το ερύθημα και η κνίδωση (15). Εντούτοις, μειονεκτούν σε σύγκριση με την αδρεναλίνη και δεν έχουν θέση στην αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών και αναπνευστικών επιπλοκών της αναφυλαξίας, όπως η υπόταση ή ο

βρογχόσπασμος. Τα H1-αντιισταμινικά που χορηγούνται από το στόμα απορροφώνται με βραδύ ρυθμό και για να επιτευχθεί η μέγιστη συγκέντρωσή τους στο πλάσμα απαιτείται διάστημα μίας έως τριών ωρών. Με τη χορήγηση H1- αντιισταμινικών 2^{ης} γενιάς μπορεί να αποφευχθεί η καταστολή που προκαλείται από τα αντίστοιχα της 1ης γενιάς καθώς επίσης και η σύγχυση με συμπτώματα αναφυλαξίας από το κεντρικό νευρικό σύστημα, αν και τα H1- αντιισταμινικά 1^{ης} γενιάς είναι τα μόνα που μπορούν να χορηγηθούν ενδοφλεβίως (42,169,214-220).

Τα κορτικοστεροειδή, όπως και τα αντιισταμινικά, χρησιμοποιούνται συχνότερα από την αδρεναλίνη στην αντιμετώπιση της αναφυλαξίας, παρά την έλλειψη ισχυρών ενδείξεων για την αποτελεσματικότητά τους. Τα κορτικοστεροειδή δρουν ως ισχυρά αντιφλεγμονώδη φάρμακα που ρυθμίζουν την ωρίμανση, την ενεργοποίηση και την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων. Εξαιτίας της καθυστερημένης έναρξης της δράσης τους (2 με 6 ώρες από τη χορήγηση), δεν είναι αποτελεσματικά για την αντιμετώπιση των αρχικών συμπτωμάτων της αναφυλαξίας. Η πολύ συχνή χρήση τους στην αναφυλαξία μπορεί, εν μέρει, να αποδοθεί στην αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητά τους για στη θεραπεία και πρόληψη της υποτροπής άλλων φλεγμονωδών καταστάσεων, όπως το άσθμα και τη λαρυγγίτιδα, ενώ υπάρχει η πεποίθηση ότι η χρήση τους μπορεί να συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου για εμφάνιση διφασικής ή παρατεινόμενης αναφυλαξίας (221-223). Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, τα συστηματικά κορτικοστεροειδή όχι μόνο δεν εμποδίζουν την εμφάνιση διφασικών αντιδράσεων αλλά ίσως αυξάνουν και την πιθανότητα εκδήλωσής τους (31,42,203,216-224). Η χρήση των κορτικοστεροειδών μπορεί να είναι ωφέλιμη στην περίπτωση της ανθεκτικής ή παρατεινόμενης αναφυλαξίας καθώς επίσης και στις περιπτώσεις έντονου βρογχόσπασμου σε έδαφος προϋπάρχοντος, μη καλά ρυθμιζόμενου, άσθματος. Τέλος, εισπνεόμενοι β-αδρενεργικοί αγωνιστές (όπως η σαλβουταμόλη) μπορούν να χρησιμοποιηθούν, συμπληρωματικά πάντα στη χορήγηση της αδρεναλίνης, στις περιπτώσεις έντονου βρογχόσπασμου, ενώ όταν υπάρξει υποψία λαρυγγικού ή φαρυγγικού οιδήματος, μπορεί επικουρικά να χορηγηθεί και εισπνεόμενη αδρεναλίνη (169,225).

Δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς το ιδανικότερο χρονικό διάστημα παρακολούθησης των ασθενών με αναφυλαξία, μετά το πέρας της θεραπείας τους στις μονάδες υγείας. Ο κυριότερος λόγος ανησυχίας σχετικά με την πρόωμη έξοδο του ασθενούς είναι η πιθανότητα εμφάνισης διφασικής αντίδρασης. Η διάρκεια της παρακολούθησης του ασθενούς πρέπει να εξατομικεύεται. Έτσι, σε ασθενείς με αναπνευστική δυσχέρεια συστήνεται στενή παρακολούθηση για τουλάχιστον 6 με 8 ώρες μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων, ενώ αν συνυπάρχουν εκδηλώσεις από το καρδιαγγειακό όπως υπόταση, συστήνεται παρακολούθηση για 12 έως 24 ώρες (225).

1.14.2. Μακροχρόνια αντιμετώπιση

Μετά την επείγουσα θεραπεία του αναφυλακτικού επεισοδίου, εξίσου σημαντική θεωρείται η μακροχρόνια αντιμετώπιση που έχει ως στόχο την πρόληψη, η έγκαιρη αναγνώριση αλλά και την κατάλληλη αντιμετώπιση πιθανού μελλοντικού επεισοδίου (31).

Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες αντιμετώπισης της αναφυλαξίας, τα απαραίτητα βήματα που πρέπει να ακολουθούνται σε όλους ανεξαιρέτως τους ασθενείς κατά την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο, είναι τα παρακάτω:

- ***Χορήγηση γραπτού, εξατομικευμένου πλάνου αντιμετώπισης αναφυλαξίας***

Είναι σημαντικό να είναι γραμμένο σε απλή, κατανοητή γλώσσα και να περιλαμβάνει τα προσωπικά στοιχεία ασθενούς καθώς και στοιχεία επικοινωνίας, σε περίπτωση ανάγκης, με τους γονείς (ή κηδεμόνες), με τον αλλεργιολόγο ή θεράποντα ιατρό και το ΕΚΑΒ. Επίσης, πρέπει να προσδιορίζεται το υπεύθυνο αλλεργιογόνο, τυχόν συν-παράγοντες ή παράγοντες κινδύνου και να δίνονται οδηγίες αποφυγής τους. Τέλος είναι πολύ σημαντικό να περιγράφονται με σαφήνεια τα συμπτώματα της αλλεργικής αντίδρασης και οι οδηγίες αντιμετώπισης σε περίπτωση αναφυλακτικού επεισοδίου (πότε και πως πρέπει να χορηγείται η αδρεναλίνη). Αντίγραφο του πλάνου δίνεται στο παιδί, τους κηδεμόνες και στο σχολείο και ιδανικό θα ήταν να φυλάσσεται μαζί με την αυτοενέσιμη αδρεναλίνη και τα άλλα φάρμακα αντιμετώπισης αναφυλαξίας πχ αντιισταμινικά (κιτ αναφυλαξίας) (169,225).

- ***Συνταγογράφηση αυτοενιέμενης αδρεναλίνης και εκπαίδευση ορθής χρήσης της***

Η χρήση της αυτοενιέμενης συσκευής αδρεναλίνης έχει αποδειχθεί σωτήρια όσον αφορά την αντιμετώπιση της αναφυλαξίας εκτός νοσοκομειακής μονάδας καθώς η καθυστερημένη χορήγηση αδρεναλίνης έχει συνδεθεί με αυξημένη θνητότητα. Για αυτό το λόγο κάθε παιδί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αναφυλαξίας οφείλει να έχει πάντα μαζί του αυτοενιέμενη συσκευή αδρεναλίνης. Επιπλέον, με την προγεμισμένη σύριγγα επιτυγχάνεται η άμεση και σωστή χορήγηση αδρεναλίνης από το παιδί ή τους συνοδούς του και αποφεύγεται η καθυστέρηση στη χορήγηση και τυχόν λάθη στη δοσολογία που προκύπτουν με άλλες μεθόδους καθώς δεν απαιτείται ανάμιξη φαρμάκου ή ιδιαίτερη τεχνική στην χορήγηση της και μπορεί να χρησιμοποιηθεί με άνεση από παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης των 10 ετών (1,13,153,169).

Οι κατευθυντήριες οδηγίες που εκδόθηκαν το 2022 από την Ευρωπαϊκή Ακαδημία Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας (EAACI) συστήνουν τη συνταγογράφηση 0,15 mg αυτοενέσιμης

αδρεναλίνης για παιδιά που ζυγίζουν από 7,5 κιλά έως 25–30 κιλά, 0,3 mg αυτοενέσιμης αδρεναλίνης για παιδιά βάρους από 25–30 κιλά και τουλάχιστον 0,3 mg αυτοενέσιμης αδρεναλίνης για εφήβους και ενήλικες που διατρέχουν κίνδυνο αναφυλαξίας (225). Τέλος, σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες που εξέδωσε Αυστραλιανή Εταιρεία Κλινικής Ανοσολογίας και Αλλεργίας, για παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 20 κιλά, συστήνεται η χορήγηση 0,15 mg αυτοενέσιμης αδρεναλίνης ενώ για παιδιά βάρους άνω των 20 κιλών προτείνεται η χρήση αυτοενέσιμης αδρεναλίνης 0,3 mg (11).

Στη σχετικά σπάνια περίπτωση βρέφους με κίνδυνο εκδήλωσης αναφυλαξίας και βάρους μικρότερο από 7,5 κιλά, αντί της αυτοενιέμενης συσκευής αδρεναλίνης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί προγεμισμένη σύριγγα και δόση αδρεναλίνης 0,01 mg/kg. Να σημειωθεί ότι στην Ελλάδα η αυτοενιέμενη αδρεναλίνη κυκλοφορεί στις περιεκτικότητες των 150 µg και 300 µg. Το 2018 ο FDA ενέκρινε συσκευή αυτοενιέμενης αδρεναλίνης 0,1 mg (100 µg) για την επείγουσα αντιμετώπιση της αναφυλαξίας σε βρέφη που ζυγίζουν 7.5 με 15 κιλά, η οποία είναι διαθέσιμη προς το παρόν μόνο στις ΗΠΑ (226).

Απόλυτες ενδείξεις για τη συνταγογράφηση αυτοενέσιμης αδρεναλίνης αποτελούν το ιστορικό αναφυλαξίας εξαιτίας τροφής, λάτεξ ή αεροαλλεργιογόνων, η αναφυλαξία μετά από άσκηση, το ιστορικό ιδιοπαθούς αναφυλαξίας, η τροφική αλλεργία με συνυπάρχον επίμονο, μέτριο – σοβαρό άσθμα καθώς επίσης η υποκείμενη διαταραχή μαστοκυττάρων ή τα αυξημένα επίπεδα αναφοράς για την τρυπτάση ορού, σε συνδυασμό με προηγούμενη συστηματική αντίδραση (225).

Εκτός από τη συνταγογράφηση της αδρεναλίνης, εξίσου σημαντική είναι η εκπαίδευση των ασθενών (εφόσον το επιτρέπει η ηλικία και η διανοητική τους ωριμότητα) και των γονέων (ή κηδεμόνων) που αφορά πρωτίστως στην κατανόηση της αναγκαιότητας της χορήγησης της, προκειμένου να μην κινδυνέψει η ζωή του ασθενούς. Θα πρέπει επιπλέον να εκπαιδεύονται ως προς τον ορθό τρόπο χρήσης της αυτοενιέμενης αδρεναλίνης αλλά και ως προς την αναγνώριση των πρώιμων συμπτωμάτων και σημείων της αναφυλαξίας, ώστε να τη χορηγούν εγκαίρως. Ακόμη, εκπαιδευτικοί και προσωπικό παιδικών σταθμών και νηπιαγωγείων θα ήταν καλό να εκπαιδεύονται ώστε να αναγνωρίζουν και να αντιμετωπίζουν έγκαιρα και σωστά μια αναφυλακτική αντίδραση (31,169,225).

- *Παραπομπή σε αλλεργιολόγο για την αναζήτηση ή επιβεβαίωση του αιτιολογικού παράγοντα.*

Όλοι οι ασθενείς που έχουν βιώσει επεισόδιο αναφυλαξίας πρέπει να παραπέμπονται για περαιτέρω διερεύνηση σε αλλεργιολόγο. Η εκτίμηση από τον αλλεργιολόγο είναι σημαντική όχι μόνο για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της αναφυλαξίας και την ταυτοποίηση του υπεύθυνου αλλεργιογόνου αλλά και για την πρόληψη πιθανού μελλοντικού επεισοδίου. Σημαντικά εργαλεία του αλλεργιολόγου για το σκοπό αυτό αποτελούν, εκτός από το λεπτομερές ιστορικό, εξετάσεις όπως οι δερματικές δοκιμασίες ή/και ανίχνευση ειδικών IgE αντισωμάτων στον ορό (1,30). Στο 35% των ασθενών που εκτιμήθηκε στο Τμήμα Επειγόντων, η διάγνωση της αναφυλαξίας ή το ύποπτο αλλεργιογόνο τροποποιήθηκε μετά την εκτίμηση τους από τον αλλεργιολόγο, σύμφωνα με μελέτη των Campbell et al. (227).

Ο ασθενής θα πρέπει να λάβει από τον ιατρό ή τον ειδικό αλλεργιολόγο οδηγίες σχετικά με την αποφυγή έκθεσης στο εκάστοτε αλλεργιογόνο. Στην περίπτωση της τροφικής αλλεργίας, εκτός από τον αποκλεισμό της υπεύθυνης τροφής από τη διατροφή, ο ασθενής με τη βοήθεια ειδικού διατροφολόγου θα πρέπει επίσης να ενημερωθεί σχετικά με τα κρυμμένα αλλεργιογόνα και για τυχόν διασταυρούμενες αντιδράσεις με άλλα αλλεργιογόνα (30-31).

Επιπλέον, αν το υπεύθυνο αλλεργιογόνο ταυτοποιηθεί αλλά η αποφυγή του δεν είναι εφικτή, υπάρχει η δυνατότητα ανοσοτροποποιητικής θεραπείας, όπως η ανοσοθεραπεία για την αλλεργία στο δηλητήριο των υμενοπτέρων, μέσω της οποίας θα ελαττωθεί δραματικά η πιθανότητα υποτροπής (1,16,228).

2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η καταγραφή και αξιολόγηση των ακολουθούμενων διαγνωστικών και θεραπευτικών πρακτικών που εφαρμόζονται στα Παιδιατρικά Τμήματα της Ελλάδας σε παιδιά που διαγιγνώσκονται με αναφυλαξία, για χρονικό διάστημα δύο ετών.

Πρωταρχικός στόχος της μελέτης ήταν να εντοπιστούν τυχόν ελλείψεις στη διάγνωση και διαχείριση των αναφυλακτικών επεισοδίων και να εκτιμηθεί, εάν έπειτα από παρέμβαση ενημερωτικού χαρακτήρα, παρατηρήθηκε βελτίωση στις παραπάνω μεταβλητές.

Συμπληρωματικός σκοπός ήταν η καταγραφή των δημογραφικών χαρακτηριστικών, του ατομικού και οικογενειακού ιστορικού ατοπίας, των εκλυτικών παραγόντων, της κλινικής συμπτωματολογίας καθώς επίσης και της μακροχρόνιας αντιμετώπισης των παιδιών που εκδήλωσαν αναφυλαξία και αντιμετωπίστηκαν στα συμμετέχοντα Παιδιατρικά Τμήματα της χώρας.

Απώτερος στόχος της μελέτης είναι να συνεισφέρει στην κατανόηση και εφαρμογή των διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών, που αφορούν τη διάγνωση και ενδεδειγμένη αντιμετώπιση της αναφυλαξίας από τους επαγγελματίες υγείας της χώρας μας, συμβάλλοντας έτσι στην ορθή και ολοκληρωμένη φροντίδα του παιδιατρικού πληθυσμού της χώρας.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

3.1 Υλικό της μελέτης

Το υλικό της παρούσας μελέτης αποτέλεσαν παιδιά ηλικίας έως 16 ετών, που εκτιμήθηκαν στα 10 συμμετέχοντα Παιδιατρικά Τμήματα της Ελλάδας και διαγνώσθηκαν με αναφυλαξία, για χρονικό διάστημα δύο ετών.

Οι υπεύθυνοι της μελέτης απευθύνθηκαν σε κρατικές και πανεπιστημιακές Παιδιατρικές κλινικές από κάθε γεωγραφικό διαμέρισμα της χώρας. Τα Παιδιατρικά τμήματα που δέχτηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη με περιστατικά αναφυλαξίας, ήταν τα ακόλουθα:

- Παιδιατρική Κλινική Π.Γ.Ν.Ιωαννίνων
- Παιδιατρική Κλινική Γ.Ν Ιωαννίνων «Γ. Χατζηκώστα»
- Γ' Παιδιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, Π.Γ.Ν «Αττικόν»
- Παιδιατρική Κλινική, Γ.Ν.Βόλου
- Παιδιατρική Κλινική, Γ.Ν. Ηρακλείου «Βενιζέλειο – Πανάνειο»
- Παιδιατρική Κλινική Π.Γ.Ν.Ηρακλείου
- Παιδιατρική Κλινική, Γ.Ν.Χανίων
- ΓΝ Β' Παιδιατρική Κλινική, Π.Γ.Ν.Θ «ΑΧΕΠΑ»
- Γ' Παιδιατρική Κλινική Γ.Ν.Θ «Ιπποκράτειο»
- Παιδιατρική Κλινική Π.Γ.Ν. Πατρών

Κριτήρια συμμετοχής

Παιδιά ηλικίας έως 16 ετών που προσήλθαν στα συμμετέχοντα Παιδιατρικά Τμήματα ανά την Ελλάδα με κλινική συμπτωματολογία αναφυλαξίας, κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της διετούς μελέτης.

Κριτήρια αποκλεισμού

Κανένα κριτήριο αποκλεισμού από τη μελέτη δεν εφαρμόστηκε.

Ηθική και δεοντολογία

Για τη διεξαγωγή της μελέτης εξασφαλίστηκε άδεια από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Ακολούθως, ζητήθηκε από τους υπεύθυνους των συμμετεχόντων Παιδιατρικών Τμημάτων να πράξουν ανάλογα. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σύμφωνα τους κανόνες διεξαγωγής έρευνας σε ανθρώπους, της προστασίας και του σεβασμού των προσωπικών δεδομένων.

Συγκατάθεση συμμετοχής

Η συμμετοχή των παιδιών στη μελέτη ήταν εθελοντική. Απαραίτητη προϋπόθεση για τη συμμετοχή των παιδιών στη μελέτη ήταν η γραπτή συγκατάθεση του γονέα/κηδεμόνα, έπειτα από πλήρη ενημέρωση σχετικά με το σκοπό και τη μεθοδολογία της μελέτης καθώς και διαβεβαίωση για την προστασία των προσωπικών και ιατρικών δεδομένων του ασθενούς.

3.2 Μεθοδολογία της μελέτης

Πρόκειται για μελέτη δύο φάσεων, πρώτα περιγραφική και στη συνέχεια αξιολόγησης.

Για τη συλλογή των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν ερωτηματολόγια (Α και Β), τα οποία σχεδιάστηκαν από τους συντονιστές της μελέτης και διανεμήθηκαν στα συμμετέχοντα Παιδιατρικά Τμήματα. Τα ερωτηματολόγια αυτά συμπληρώθηκαν από τους εφημερεύοντες ιατρούς, έπειτα από λεπτομερή κλινική εξέταση των παιδιών που διεγνώσθησαν με αναφυλαξία και αφού συνέλεξαν τις απαραίτητες πληροφορίες σχετικά με το ιστορικό τους, από τους γονείς/κηδεμόνες των παιδιών.

Οι πληροφορίες που καταγράφηκαν μέσω των ερωτηματολογίων αφορούσαν τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών (ηλικία και φύλο), το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό ατοπίας, τον πιθανό εκλυτικό παράγοντα του παρόντος αναφυλακτικού επεισοδίου, τη λεπτομερή κλινική συμπτωματολογία (συμπτώματα από αναπνευστικό, καρδιαγγειακό, γαστρεντερικό, δέρμα,

διαταραχές συμπεριφοράς) καθώς επίσης και το θεραπευτικό σχήμα που χορηγήθηκε (προ και κατά τη νοσηλεία).

Δύο μήνες μετά την καταγραφή του περιστατικού έγινε προσπάθεια τηλεφωνικής επικοινωνίας με τους γονείς/κηδεμόνες των παιδιών, με σκοπό την ενημέρωση σχετικά με την περαιτέρω αντιμετώπιση του περιστατικού, μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Πιο συγκεκριμένα, κατά την τηλεφωνική συνέντευξη οι γονείς/ κηδεμόνες ερωτήθηκαν για τα εξής:

- εάν συνταγογραφήθηκε αυτοενέσιμη, προγεμισμένη σύριγγα αδρεναλίνης κατά την έξοδο από το νοσοκομείο,
- εάν προγραμματίστηκε ραντεβού επανεκτίμησης του ασθενούς στα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου,
- εάν παραπέμφθηκε ο ασθενής σε παιδοαλλεργιολόγο για περαιτέρω διερεύνηση,
- εάν ταυτοποιήθηκε το υπεύθυνο αλλεργιογόνο μετά από διενέργεια αιματολογικών εξετάσεων (ανίχνευση ειδικών IgE στον ορό του αίματος) ή αλλεργικών δοκιμασιών όπως δερματικές δοκιμασίες νυγμού (Skin Prick Tests).

Η μελέτη διαρθρώθηκε σε τρία στάδια:

1ο στάδιο: Καταγραφή των περιστατικών αναφυλαξίας από τα συμμετέχοντα Παιδιατρικά Τμήματα, για χρονικό διάστημα δέκα μηνών, με χρήση του Ερωτηματολογίου Α.

2ο στάδιο: Ανασκόπηση των περιστατικών από τους υπευθύνους της ομάδας μελέτης. Στη συνέχεια, κατά τη διάρκεια μονοήμερης συνάντησης με τους παιδιάτρους των συμμετεχόντων παιδιατρικών τμημάτων, οι υπεύθυνοι της μελέτης παρουσίασαν τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από το Στάδιο 1, ενώ συζητήθηκαν τυχόν δυσκολίες ή ανησυχίες που προέκυψαν κατά τη συλλογή των δεδομένων. Ταυτόχρονα, οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν για τις τρέχουσες διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τη διάγνωση, τη θεραπεία και τη μακροχρόνια αντιμετώπιση των περιστατικών αναφυλαξίας στον παιδιατρικό πληθυσμό (*στάδιο παρέμβασης*).

3ο στάδιο: Συνέχιση της καταγραφής των περιστατικών αναφυλαξίας, σε τροποποιημένα ερωτηματολόγια (Ερωτηματολόγιο Β), για χρονικό διάστημα δώδεκα μηνών.

Από τα συμμετέχοντα Παιδιατρικά Τμήματα ορίστηκε υπεύθυνος ιατρός, ο οποίος ανέλαβε την συλλογή των περιστατικών αναφυλαξίας κατά τη διάρκεια της μελέτης. Με τον ίδιο ιατρό, ο συντονιστής της μελέτης επικοινωνούσε σε τακτά χρονικά διαστήματα προκειμένου να ενημερώνεται για τα νέα περιστατικά που καταγράφονταν καθώς επίσης και για την επίλυση τυχών αποριών που προέκυπταν κατά τη συμπλήρωση των ερωτηματολογίων.

Με την ολοκλήρωση της συλλογής των ερωτηματολογίων, οι υπεύθυνοι της μελέτης επανεξέτασαν τα περιστατικά, χρησιμοποιώντας για τη διάγνωση της αναφυλαξίας τα αναθεωρημένα κριτήρια NIAID/FAAN (2020).

Πρέπει, τέλος, να σημειωθεί ότι οι ασθενείς που εμφάνισαν περισσότερες από μια αναφυλακτικές αντιδράσεις κατά την διάρκεια της διετούς μελέτης, καταγράφηκαν ως διαφορετικά περιστατικά, καθώς οι εκλυτικοί παράγοντες και η κλινική συμπτωματολογία σε κάθε επεισόδιο δεν ταυτίζονται απαραίτητα. Επιπλέον, στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν και ασθενείς που είχαν εισαχθεί για άλλους λόγους και εκδήλωσαν αναφυλακτική αντίδραση κατά την παραμονή τους στο νοσοκομείο.

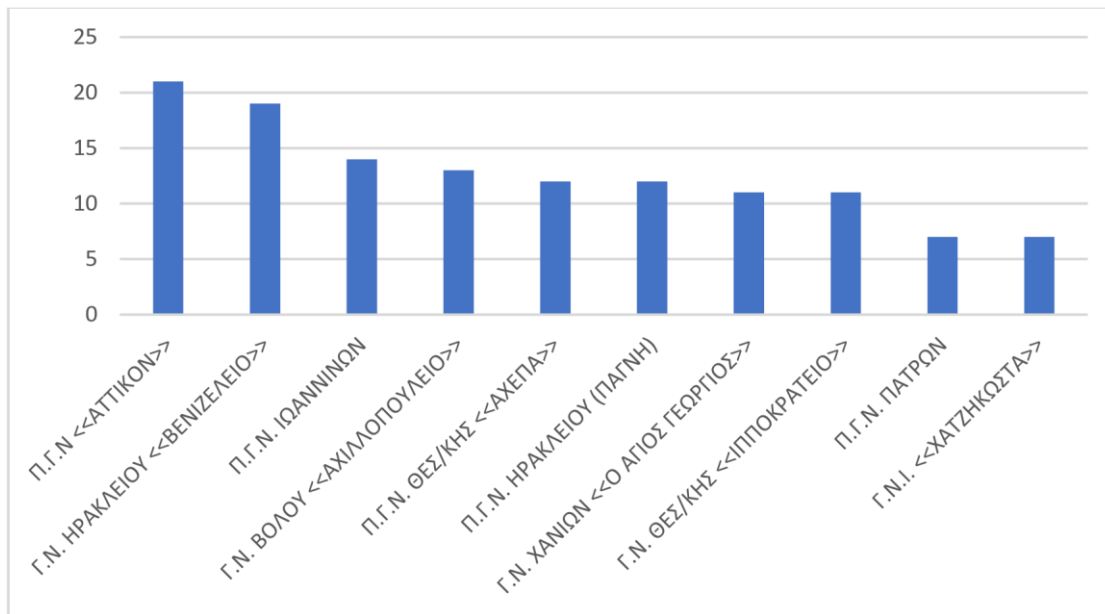
3.3 Στατιστική ανάλυση

Στο πλαίσιο της μελέτης που πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιήθηκαν πλήθη και ποσοστά για την περιγραφή των δεδομένων που καταγράφονται σε κατηγορική μορφή και τα γραφήματα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν απλά ή συγκριτικά ραβδογράμματα ή κυκλικά διαγράμματα (πίτες). Η ηλικία των παιδιών που συμμετείχαν στη μελέτη εκφράστηκε με μέση τιμή και τυπική απόκλιση. Για τον έλεγχο των υποθέσεων που διατυπώθηκαν χρησιμοποιήθηκαν έλεγχοι ανεξαρτησίας με το κριτήριο Pearson's Chi square, ενώ σε περιπτώσεις μη πλήρωσης των προϋποθέσεων που αφορούν το αναμενόμενο ελάχιστο πλήθος ανά κελί αλλά και το αναμενόμενο πλήθος κελιών με πλήθη μικρότερα του 5 εφαρμόστηκε ο έλεγχος Fisher's exact. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε ίσο με 0,05 και η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό SPSS v 23.0.11.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατά τη διάρκεια της διετούς μελέτης, καταγράφηκαν 127 περιστατικά αναφυλαξίας από τις 10 συμμετέχουσες Παιδιατρικές Κλινικές ανά την Ελλάδα (Διάγραμμα 8).

Στην πρώτη φάση της μελέτης συγκεντρώθηκαν 65 περιστατικά αναφυλαξίας, τα οποία καταγράφηκαν στο Ερωτηματολόγιο Α, ενώ για τα υπόλοιπα 62 περιστατικά που συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια της δεύτερης φάσης, χρησιμοποιήθηκε το Ερωτηματολόγιο Β, αντίστοιχα.



Διάγραμμα 8. Περιστατικά αναφυλαξίας ανά συμμετέχουσα Παιδιατρική Κλινική. N=περιστατικά αναφυλαξίας.

4.1 Δημογραφικά στοιχεία

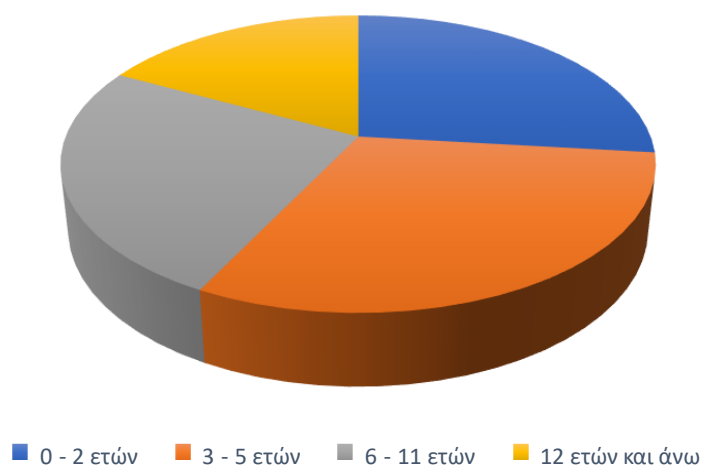
Από τα 127 καταγεγραμμένα περιστατικά αναφυλαξίας, τα 82 (64,5%) αφορούσαν αγόρια και τα 45 (35,4%) κορίτσια (αναλογία αγοριών/ κοριτσιών 1,82), με σαφή υπεροχή των αγοριών σε όλες τις επιμέρους ηλικιακές ομάδες (Πίνακας 6).

Το εύρος των ηλικιών των παιδιών που συμμετείχαν στη μελέτη κυμαινόταν από τους 6,5 μήνες έως και 16 έτη, με μέσο όρο ηλικίας εμφάνισης της αναφυλαξίας τα 6,45 έτη (τυπική απόκλιση 4,56). Ειδικότερα, για τα κορίτσια η μέση ηλικία εμφάνισης ήταν τα 6,41 έτη, ενώ για τα αγόρια τα 6,47 έτη.

Στο Γράφημα 1 παρατηρούμε την κατανομή των περιστατικών αναφυλαξίας ανά ηλικιακή ομάδα, με τα περισσότερα περιστατικά αναφυλαξίας να αφορούν παιδιά ηλικίας 0 έως 5 ετών.

Φύλο	Ηλικία			
	0-2 ετών	3-5 ετών	6-11 ετών	12 ετών και άνω
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Σύνολο	34 (26,7%)	39 (30,7%)	32 (25,2%)	22 (17,3%)
Θήλυ	12 (35,3%)	16 (41,0%)	11 (34,4%)	10 (45,5%)
Άρρεν	22 (64,7%)	23 (59,0%)	21 (65,6%)	12 (54,5%)

Πίνακας 6. Κατανομή περιστατικών αναφυλαξίας ανά φύλο και ηλικιακή ομάδα



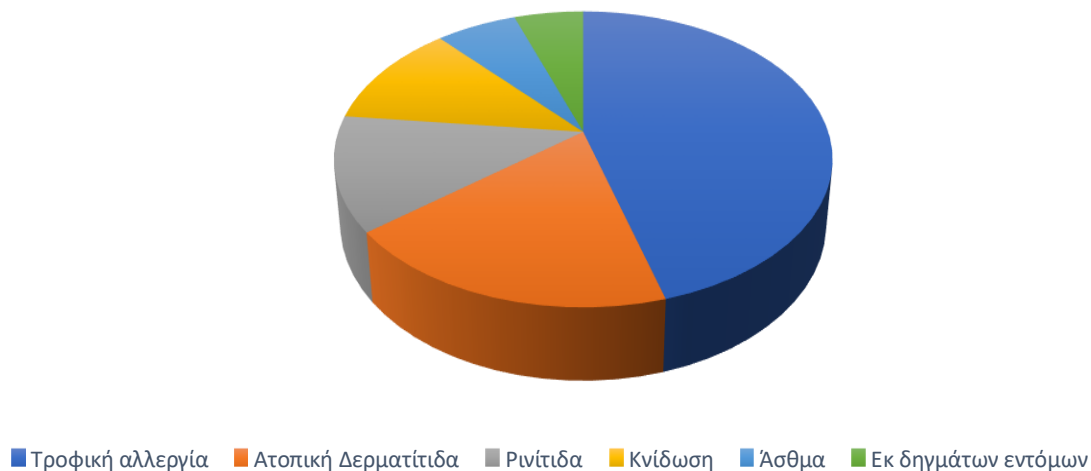
Γράφημα 1. Κατανομή περιστατικών αναφυλαξίας ανά ηλικιακή ομάδα

4.2 Ατομικό αναμνηστικό

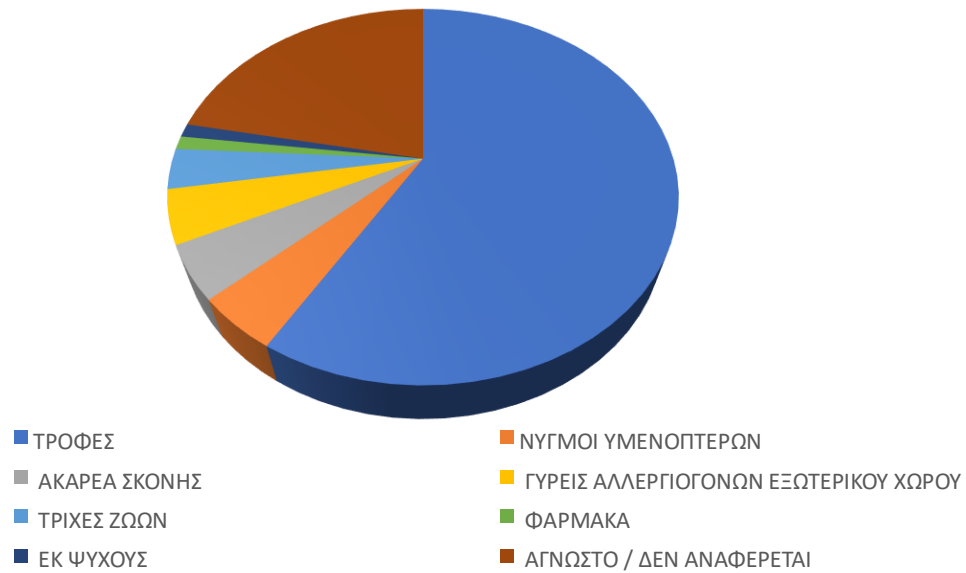
82 από τα 127 (64,56%) παιδιά που εμφάνισαν αναφυλακτική αντίδραση είχαν ιστορικό ατοπίας. Αναλυτικότερα, στο μεγαλύτερο ποσοστό των παιδιών αυτών (62,2%) αναφέρθηκε ιστορικό τροφικής αλλεργίας, ενώ 1 στα 4 παιδιά είχαν εμφανίσει στο παρελθόν ατοπική δερματίτιδα. Άλλες εκδηλώσεις στα παιδιά με ιστορικό ατοπίας ήταν η ρινίτιδα (17,07%), η κνίδωση (15,85%), το άσθμα (8,54%) και η αλλεργία εκ δηγμάτων εντόμων (7,32%) (Γράφημα 2).

Στο Γράφημα 3 παρουσιάζονται τα συχνότερα αίτια αλλεργικών παθήσεων στα παιδιά με ιστορικό ατοπίας που εκδήλωσαν αναφυλαξία, με τις τροφές να αποτελούν τον συχνότερα αναφερόμενο αιτιολογικό παράγοντα (59%). Λιγότερο συχνά αλλεργιογόνα αποτελούν τα ακάρεα οικιακής σκόνης, οι γύρεις και οι νυγμοί υμενοπτέρων. Σε ποσοστό 22% το υπεύθυνο αλλεργιογόνο ήταν άγνωστο ή δεν αναφερόταν. Όσον αφορά τη συσχέτιση των υπεύθυνων αλλεργιογόνων με την ηλικία των ασθενών με ατοπία, σύμφωνα με το Fisher-Freeman- Halton Test, δεν εντοπίζεται στατιστικά σημαντική διαφορά (τιμή 21,407 και $p=0,060$). Η μη σημαντικότητα είναι οριακή, παρά το γεγονός ότι στην ηλικιακή ομάδα των 0-5 ετών αναφέρονται, σχεδόν αποκλειστικά, οι τροφές ως το υπεύθυνο αλλεργιογόνο στα παιδιά με ατοπία (Πίνακας 7).

Αναλυτικότερα, όσον αφορά την τροφική αλλεργία, ως συχνότερα τροφικά αλλεργιογόνα αναφέρθηκαν το αγελαδινό γάλα (26,8%), το αυγό (19,7%) και οι ξηροί καρποί (18,3%), ενώ σε ποσοστό 7% το υπεύθυνο τροφικό αίτιο ήταν άγνωστο (Γράφημα 4). Το μεγαλύτερο ποσοστό παιδιών με ιστορικό τροφικής αλλεργίας είχε αλλεργία σε 1 μόνο τροφικό παράγοντα (68,6%), ενώ μόνο 3 στους 51 ασθενείς (5,9%) αναφέρουν αλλεργία σε 3 ή περισσότερα τροφικά αλλεργιογόνα.



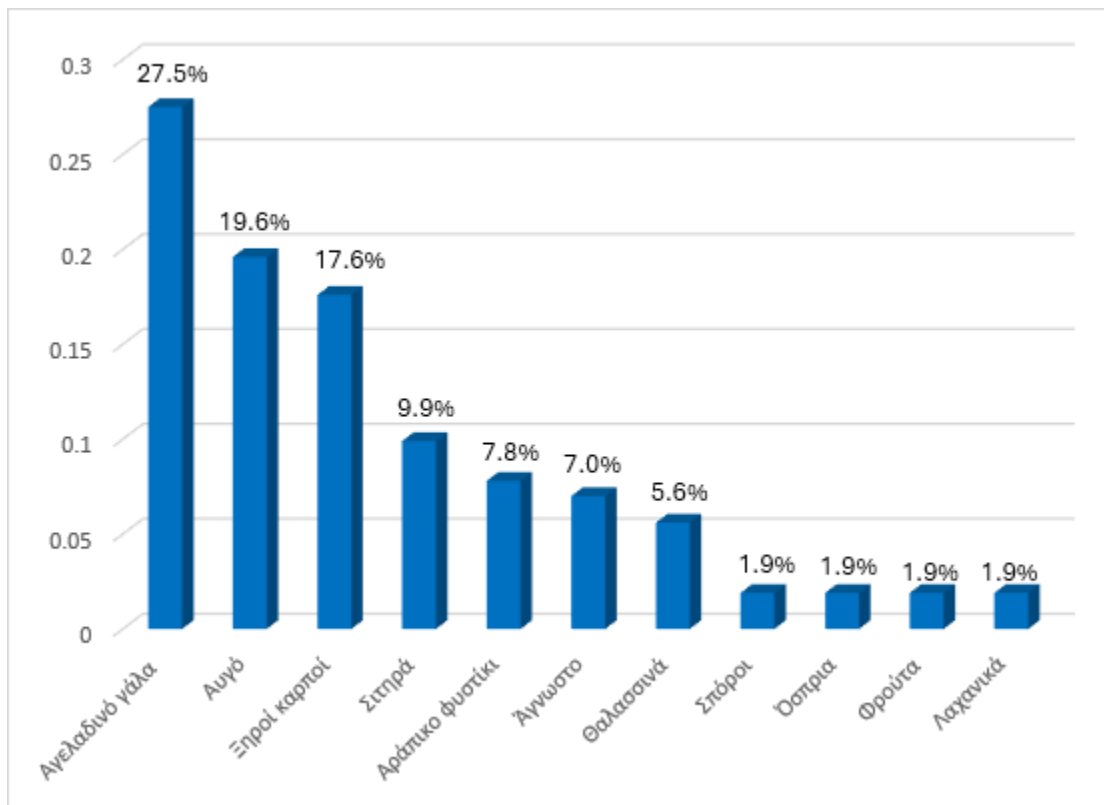
Γράφημα 2. Είδη αλλεργικών εκδηλώσεων στους ασθενείς με ιστορικό ατοπίας



Γράφημα 3 . Υπεύθυνα αλλεργιογόνα σε παιδιά με ιστορικό ατοπίας

Αλλεργιογόνα	Ηλικία								
	0-2 ετών		3-5 ετών		6-11 ετών		12 ετών και άνω		p-Value
	(N=23)		(N=12)		(N=24)		(N=18)		
	N	%	N	%	N	%	N	%	0,06
Τροφές	17	73,9%	9	75%	14	58,3%	5	27,8%	
Νυγμοί υμενοπτέρων	0	0%	1	8,3%	1	4,2%	2	11,1%	
Ακάρεα σκόνης	0	0%	0	0%	1	4,2%	3	16,7%	
Γύρη	0	0%	0	0%	2	8,3%	2	11,1%	
Τρίχες ζώων	0	0%	0	0%	2	8,3%	1	5,5%	
Φάρμακα	0	0%	0	0%	1	4,2%	0	0%	
Εκ ψύχους	0	0%	0	0%	1	4,2%	0	0%	
Άγνωστο/Δεν αναφέρεται	6	26,1%	2	16,7%	2	8,3%	5	27,8%	

Πίνακας 7. Συσχέτιση υπεύθυνων αλλεργιογόνων με την ηλικία, σε παιδιά με ιστορικό ατοπίας

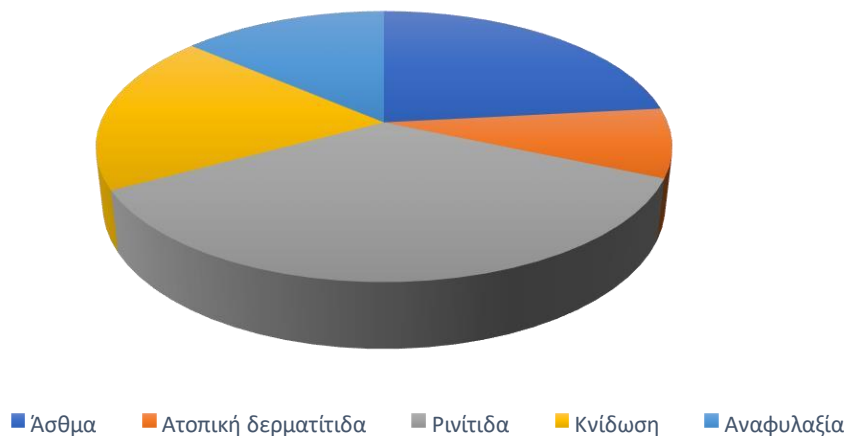


Γράφημα 4. Υπεύθυνα αλλεργιογόνα σε παιδιά με ιστορικό τροφικής αλλεργίας

4.3 Κληρονομικό ιστορικό

Όσον αφορά στο οικογενειακό ιστορικό ατοπίας, τα μισά περίπου παιδιά με αναφυλαξία (53,5%) είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό ατοπίας. Αναλυτικότερα, σε ποσοστό 72,1% των παιδιών αυτών, καταγράφηκε ιστορικό ατοπίας από τη μητέρα, στα μισά περίπου παιδιά (54,4%) από τον πατέρα, ενώ, τέλος, σε 1 στα 4 από τα παιδιά αυτά, αναφέρθηκε θετικό ιστορικό αλλεργικών νοσημάτων και στους δυο γονείς.

Στο Γράφημα 5 απεικονίζονται οι αλλεργικές παθήσεις των γονέων με ατοπία, με συχνότερη εκδήλωση την αλλεργική ρινίτιδα (36%). Τα τροφικά αλλεργιογόνα και τα δηλητήρια υμενοπτέρων είναι τα συχνότερα αναφερόμενα αίτια για τα αλλεργικά νοσήματα των γονέων , ενώ ακολουθούν τα φάρμακα, τα ακάρεα οικιακής σκόνης και οι γύρη.



Γράφημα 5. Είδη αλλεργικών παθήσεων στους γονείς με ατοπία

4.4 Προηγούμενη Νοσηλεία

Στην πλειοψηφία (81,9%) των παιδιών που συμμετείχαν στη μελέτη, δεν αναφέρθηκε προηγούμενο επεισόδιο αναφυλαξίας για το οποίο απαιτήθηκε νοσηλεία.

Στα παιδιά που νοσηλεύτηκαν στο παρελθόν λόγω αναφυλαξίας, τα συνηθέστερα φάρμακα που χορηγήθηκαν ήταν η αδρεναλίνη (72,7%), τα αντισταμινικά και τα κορτικοστεροειδή (60,9%), ενώ η συνηθέστερη οδός χορήγησης ήταν η ενδομυϊκή (93,8%). Τέλος, η μέση διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής ήταν 1,55 ημέρες (SD 1,10).

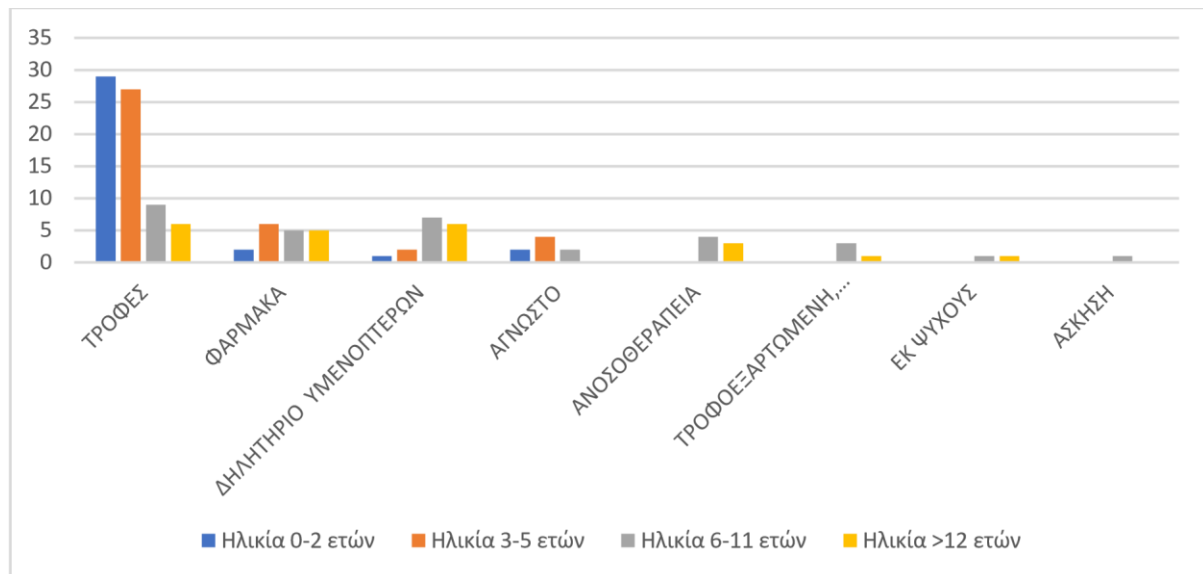
4.5 Πιθανός εκλυτικός παράγοντας

Οι πιθανοί εκλυτικοί παράγοντες αναφυλαξίας, όπως αυτοί καταγράφηκαν από τον εφημερεύοντα ιατρό, ήταν κατά σειρά συχνότητας: οι τροφές (55,9%), τα φάρμακα/βιολογικά παράγωγα (14,2%), οι νυγμοί υμενοπτέρων (12,6%), ενώ λιγότερο συχνά αναφέρθηκαν ως αιτιολογικοί παράγοντες η ανοσοθεραπεία (5,51%), η εκλυόμενη από άσκηση τροφοεξαρτώμενη αναφυλαξία (3,15%), το ψύχος (1,57%) και η άσκηση (0,79%). Σε ποσοστό 6,30%, δεν κατέστη δυνατή η ανεύρεση αιτιολογικού παράγοντα από το ιστορικό του ασθενούς.

Σύμφωνα με το Fisher-Freeman-Halton Test, παρατηρείται στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των εκλυτικών παραγόντων αναφυλαξίας και της ηλικίας των ασθενών. Συγκεκριμένα, στα παιδιά ηλικίας έως 11 ετών οι τροφές καταγράφηκαν ως πιθανός εκλυτικός παράγοντας στα περισσότερα περιστατικά αναφυλαξίας ($p=0,007$) (Πίνακας 8). Η κατανομή των διαφόρων εκλυτικών παραγόντων σε σχέση με τις επιμέρους ηλικιακές ομάδες φαίνεται στο Γράφημα 6.

ΕΚΛΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	ΗΛΙΚΙΑ								
	0-2 ετών		3-5 ετών		6-11 ετών		12 ετών και άνω		P-values
	N	%	N	%	N	%	N	%	
ΤΡΟΦΕΣ	29	85,29%	25	64,10%	16	50%	9	40,9%	0,007
ΦΑΡΜΑΚΑ	2	5,88%	6	15,4%	5	15,6%	5	22,7%	0,145
ΔΗΛΗΤΗΡΙΟ ΥΜΕΝΟΠΤΕΡΩΝ	1	2,94%	2	5,13%	9	28,1%	4	18,18%	0,076
ΤΡΟΦΟΞΕΑΡΤΩΜΕΝΗ, ΕΚΛΥΟΜΕΝΗ ΑΠΟ ΑΣΚΗΣΗ	0	0,00%	0	0,00%	2	6,25%	2	9,09%	0,171
ΑΛΛΑ ΑΙΤΙΑ	1	2,94%	0	0,00%	2	6,25%	2	9,09%	0,397
ΑΓΝΩΣΤΟ	2	5,88%	4	10,25%	2	6,25%	0	0,00%	0,242
ΦΥΣΙΚΗ ΑΣΚΗΣΗ	0	0,00%	1	2,56%	2	6,25%	2	9,09%	0,392
ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	0	0,00%	2	5,13%	3	9,37%	2	9,09%	0,452

Πίνακας 8. Συσχέτιση πιθανών εκλυτικών παραγόντων με την ηλικία των ασθενών.

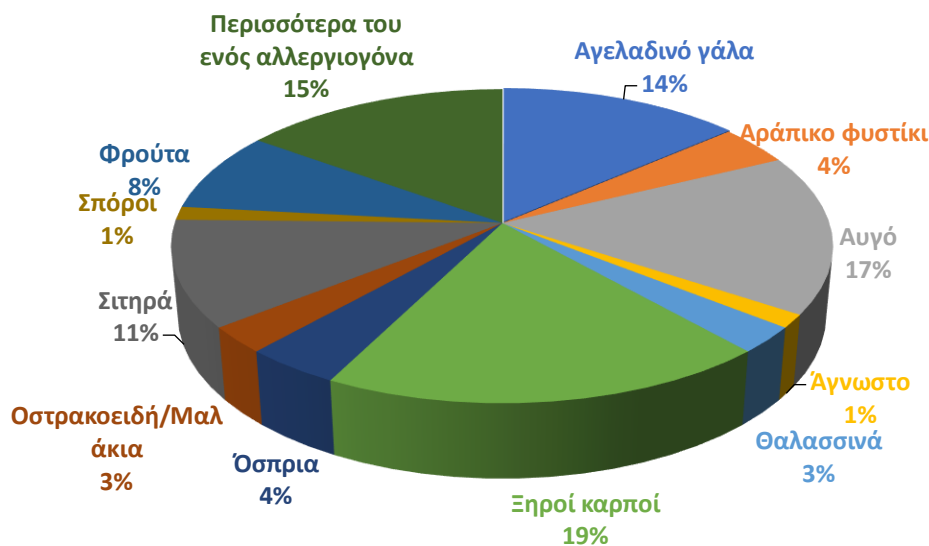


Γράφημα 6. Κατανομή των πιθανών εκλυτικών παραγόντων στις επιμέρους ηλικιακές ομάδες

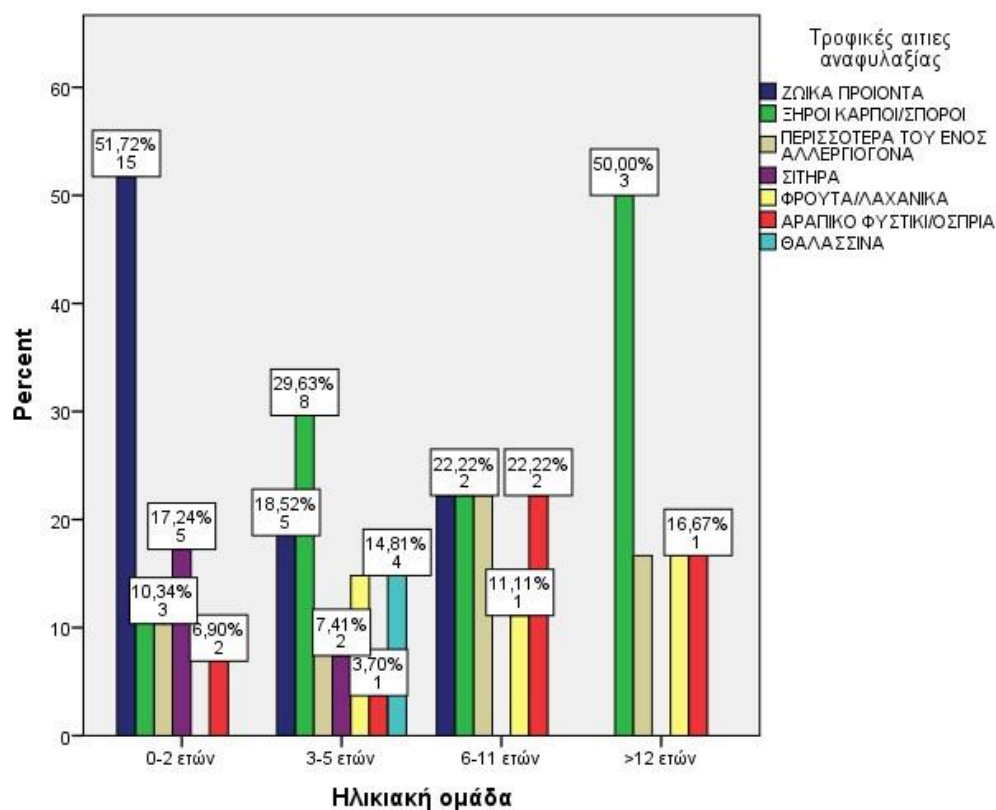
Όσον αφορά στο φύλο των ασθενών, δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με κάποιον εκλυτικό παράγοντα ($p=0,996$).

Όπως έχει αναφερθεί, οι τροφές αποτέλεσαν το συχνότερα αναφερόμενο εκλυτικό παράγοντα αναφυλαξίας στον πληθυσμό της μελέτης. Αναλυτικότερα, τα πιο συχνά, κατά σειρά, τροφικά αλλεργιογόνα ήταν οι ξηροί καρποί (19%), το αυγό (17%) και το αγελαδινό γάλα (14%), ενώ σε ποσοστό περίπου 15% αναφέρονται περισσότερα του ενός αλλεργιογόνα, ως πιθανά τροφικά αίτια αναφυλαξίας (Γράφημα 7).

Στατιστικά σημαντική συσχέτιση, σύμφωνα με το Fisher- Freeman-Halton Test (τιμή 27,013 και $p=0,013$) παρατηρείται μεταξύ των τροφικών αιτιών αναφυλαξίας και της ηλικίας των ασθενών. Σε παιδιά ηλικίας 0-2 ετών, ως συχνότερα τροφικά αίτια αναφέρονται τα ζωικά προϊόντα, σε αντίθεση με τα παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας (12 ετών και άνω), όπου οι ξηροί καρποί καταγράφηκαν ως τα πιο συχνά τροφικά αίτια (Γράφημα 8).



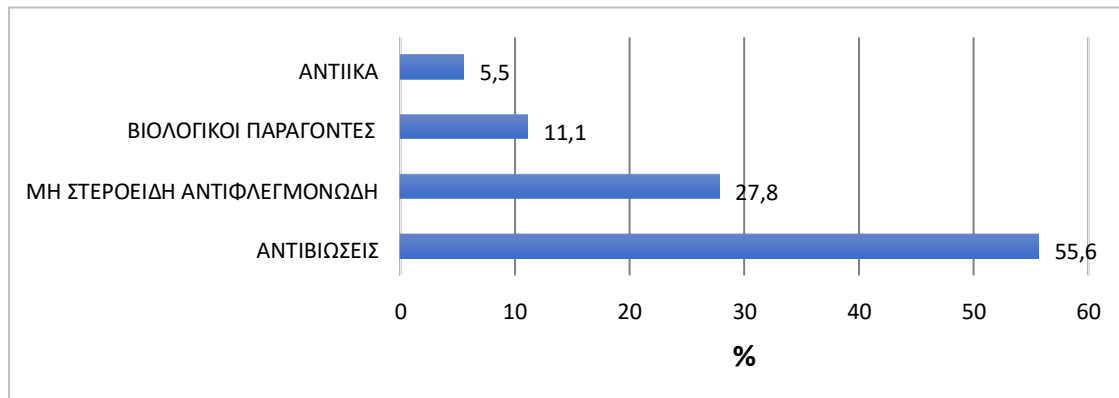
Γράφημα 7. Αίτια αναφυλαξίας



Γράφημα 8. Συσχέτιση τροφικών εκλυτικών παραγόντων με την ηλικία εκδήλωσης αναφυλαξίας. *Ζωικά προϊόντα: αυγό και αγελαδινό γάλα.

Οι αντιβιώσεις αποτέλεσαν τα συχνότερα αναφερόμενα φαρμακευτικά αίτια αναφυλαξίας (55,6%) στη μελέτη, ενώ τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, με την ιβουπροφαίνη να καταγράφεται στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών, ακολουθούν σε ποσοστό 27,8%. Σπανιότερα αναφέρονται ως φαρμακευτικά αίτια αναφυλαξίας οι βιολογικοί παράγοντες και τα αντιικά φάρμακα (Γράφημα 9).

Τέλος, όσον αφορά την αναφυλαξία από δηλητήριο υμενοπτέρων, σημειώθηκε το δηλητήριο της μέλισσας και της σφήκας να ευθύνεται για όλα σχεδόν τα περιστατικά αναφυλαξίας στον πληθυσμό της μελέτης (52% και 46%, αντίστοιχα).

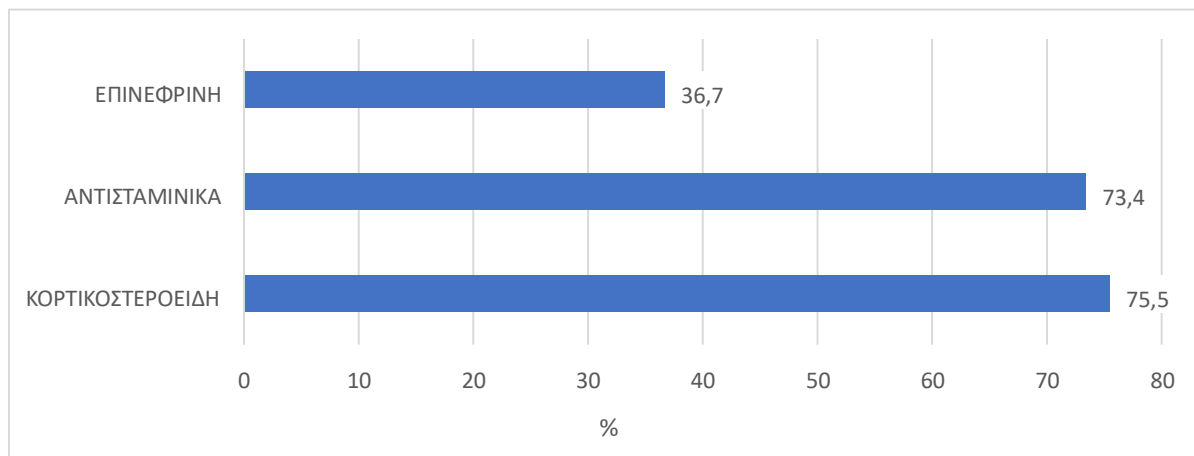


Γράφημα 9. Κατηγορίες φαρμάκων που αναφέρονται ως εκλυτικοί παράγοντες αναφυλαξίας

4.6 Προ τη νοσηλείας φαρμακευτική αγωγή

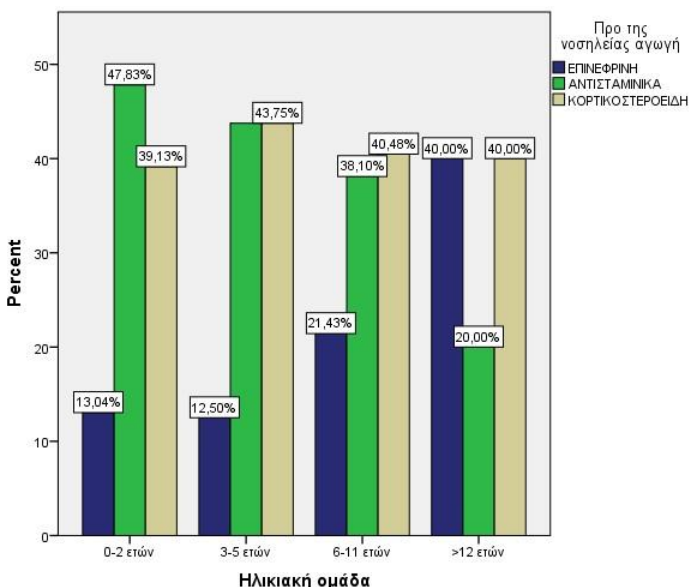
Φαρμακευτική αγωγή προ της νοσηλείας έλαβαν 49 στους 127 ασθενείς (38,6%). Από αυτούς, μόνο 1 στους 3 έλαβε αδρεναλίνη, ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό έλαβε κορτικοστεροειδή και αντισταμινικά (75,5% και 73,4%, αντίστοιχα) (Γράφημα 10). Τέλος, μικρό μόνο ποσοστό ασθενών έλαβαν πριν τη νοσηλεία βρογχοδιασταλτικά και υγρά ενδοφλεβίως (10,2% και 4,1%, αντίστοιχα).

Από τα κορτικοστεροειδή, το συχνότερα χορηγούμενο ήταν η μεθυλπρεδνιζολόνη, ενώ από τα αντισταμινικά, το 3^{ης} γενεάς αντισταμινικό, λεβοσετιριζίνη.



Γράφημα 10. Προ της νοσηλείας αγωγή.

Δεν εντοπίζεται στατιστικά σημαντική συσχέτιση, σύμφωνα με το Fisher-Freeman-Halton Test (τιμή 4,302 και $p=0,646$), μεταξύ της ηλικίας των ασθενών και της αγωγής που έλαβαν προ της νοσηλείας (Γράφημα 11).



Γράφημα 11. Προ της νοσηλείας αγωγή στις επιμέρους ηλικιακές ομάδες

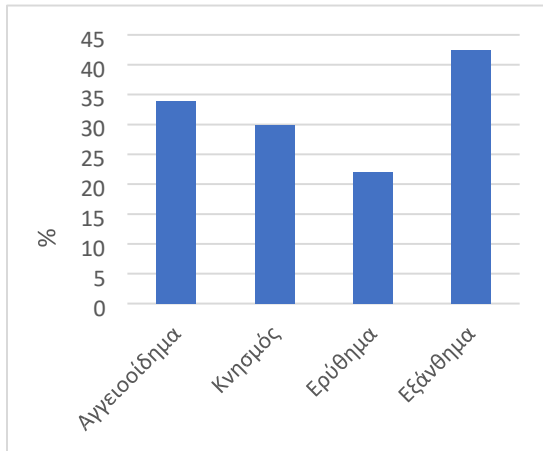
4.7 Κλινική εικόνα αναφυλαξίας

Η συντριπτική πλειοψηφία των παιδιών με αναφυλαξία (91,3%) εκδήλωσε συμπτώματα από το δέρμα, αποτελώντας το συχνότερα προσβαλλόμενο σύστημα. Τα περισσότερα παιδιά παρουσίασαν εξάνθημα (42,5%), ενώ μικρότερο ποσοστό ασθενών εμφάνισαν αγγειοοίδημα, ερύθημα και κνησμό (Γράφημα 12).

Στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών (43,2%) το εξάνθημα περιγράφεται ως κνιδωτικό, με συχνότερη εντόπιση την ολοσωματική (9,45%).

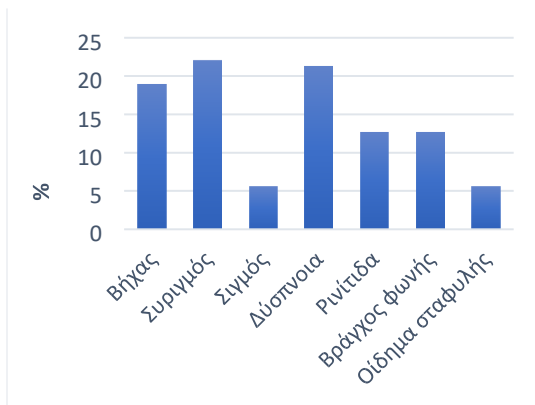
Το 67,7% των παιδιών με αναφυλαξία εμφάνισε συμπτώματα από το αναπνευστικό. Τα συμπτώματα αυτά, κατά σειρά συχνότητας, ήταν βήχας, συριγμός (εκπνευστικός), δύσπνοια, βράγχος φωνής, ρινίτιδα, οίδημα σταφυλής και σιγμός (Γράφημα 13).

Επιπλέον, λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς (48,8%) παρουσίασαν συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα, με συχνότερα αναφερόμενο σύμπτωμα τον έμετο (Γράφημα 14).



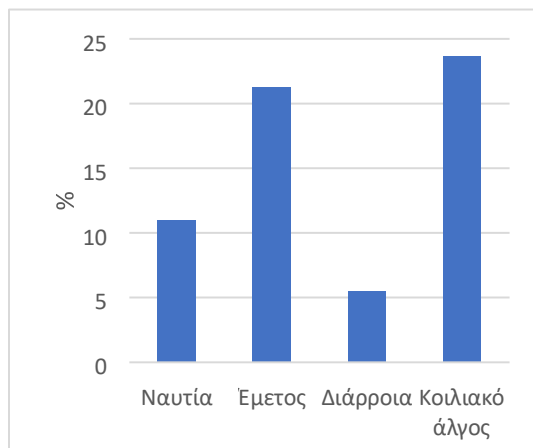
Γράφημα 12. Συμπτώματα από δέρμα

Το καρδιαγγειακό, στην πλειοψηφία των παιδιών με αναφυλαξία (85,0%), παραμένει ανεπηρέαστο. Συχνότερα αναφερόμενα συμπτώματα από το καρδιαγγειακό ήταν η ζάλη, η υπόταση και η ταχυκαρδία, ενώ μόνο σε 2 από τα 127 (1,57%) παιδιά με αναφυλαξία αναφέρθηκε συγκοπικό επεισόδιο (Γράφημα 15).

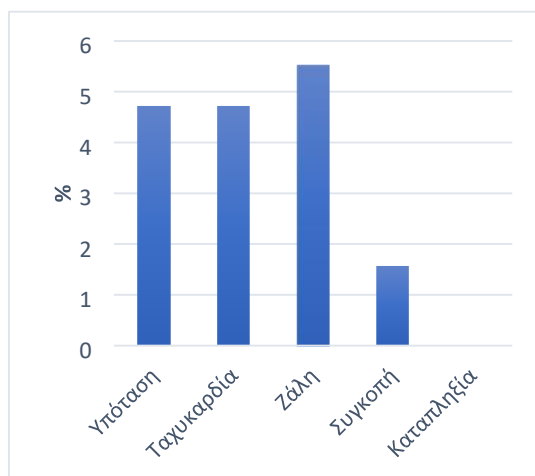


Γράφημα 13. Συμπτώματα από αναπνευστικό σύστημα

Όσον αφορά στις εκδηλώσεις από το κεντρικό νευρικό σύστημα, σπάνια αναφέρονται στους ασθενείς της μελέτης. Νωθρότητα και διέγερση αναφέρεται στο 5,51% και 3,94% των παιδιών, αντίστοιχα.



Γράφημα 14. Συμπτώματα από γαστρεντερικό σύστημα



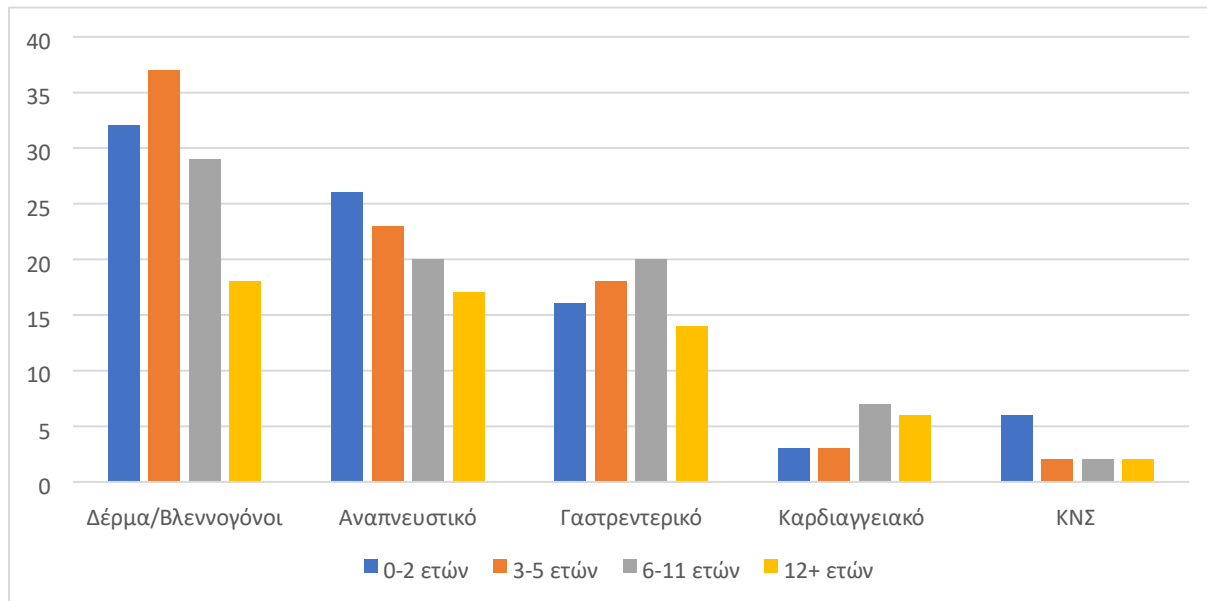
Γράφημα 15. Συμπτώματα από καρδιαγγειακό σύστημα

Στατιστικά σημαντική συσχέτιση παρατηρείται μεταξύ συμπτωμάτων της αναφυλαξίας όπως το εξάνθημα ($p=0,008$), η δύσπνοια ($p=0,042$), η ναυτία ($p=0,016$) και το κοιλιακό άλγος ($p=0,008$) και της ηλικίας των ασθενών, όπως παρουσιάζονται στον Πίνακα 9. Συγκεκριμένα, το εξάνθημα καταγράφεται συχνότερα σε παιδιά μικρότερης ηλικίας (0-5 ετών), συγκριτικά με παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών. Αντιθέτως, συμπτώματα όπως η δύσπνοια, η ναυτία και το κοιλιακό άλγος παρατηρούνται σε μεγαλύτερο ποσοστό σε παιδιά σχολικής ηλικίας και εφήβους, σε σχέση με τα βρέφη και τα παιδιά προσχολικής ηλικίας. Τα παραπάνω ευρήματα αποτυπώνονται στο Γράφημα 16.

Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των εκλυτικών παραγόντων και των συμπτωμάτων αναφυλαξίας ($p=0,551$)(Πίνακας 10).

Συμπτώματα	Ηλικία				p-Value
	0-2 ετών (N=34)	3-5 ετών (N=39)	6-11 ετών (N=32)	>12 ετών (N=22)	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Δέρμα/Βλεννογόνοι (N=116/127)					
	32(94,1%)	37(94,8%)	29(90,6%)	18(85,7%)	
Αγγειοοίδημα	16(50%)	14(37,8%)	10(34,5%)	3(16,7%)	,077
Κνησμός	7(21,9%)	8(21,6%)	9(31,0%)	8(44,4%)	,532
Ερύθημα	6(18,7%)	8(21,6%)	6(20,7%)	8(44,4%)	,353
Εξάνθημα	21(65,6%)	19(51,3%)	8(27,5%)	6(33,3%)	,008
Αναπνευστικό (N=86/127)					
	26(76,5%)	23(58,9%)	20(62,5%)	17(77,3%)	
Βήχας	9(34,6%)	4(17,4%)	6(30,0%)	5(29,4%)	,336
Συριγμός	7(26,9%)	8(34,8%)	9(45,0%)	4(23,5%)	,807
Σιγμός	2(7,7%)	2(8,7%)	2(10,0%)	1(5,8%)	,993
Δύσπνοια	7(26,9%)	3(15,8%)	9(45,0%)	8(47,0%)	,042
Ρινίτιδα	4(15,4%)	8(34,8%)	3(15,0%)	1(5,9%)	,279
Βράγχος φωνής	6(23,1%)	4(17,4%)	4(20,0%)	2(11,8%)	,746
Οίδημα σταφυλής	3(18,7%)	-	2(10,0%)	2(11,8%)	,658
Γαστρεντερικό (N=62/127)					
	16(47,0%)	18(46,1%)	20(62,5%)	14(63,6%)	
Ναυτία	-	2(11,1%)	6(30,0%)	6(42,8%)	,016
Έμετος	11(68,7%)	6(33,3%)	3(15,0%)	7(50,0%)	,058
Διάρροια	4(25,0%)	2(11,1%)	1(5,0%)	-	,455
Κοιλιακό άλγος	1(6,25%)	9(50%)	12(60,0%)	8(57,1%)	,005
Καρδιαγγειακό (N=19/127)					
	3(8,8%)	3(7,7%)	7(21,8%)	6(31,6%)	
Υπόταση	1(33,3%)	1(33,3%)	2(28,6%)	2(33,3%)	,628
Ταχυκαρδία	1(33,3%)	1(33,3%)	3(42,8%)	1(16,7%)	,535
Ζάλη	-	1(33,3%)	3(42,8%)	3(50%)	,229
Συγκοπή	1(33,3%)	-	1(14,3%)	-	,979
Καταπληξία	-	-	-	-	
ΚΝΣ (N=12/127)					
	6(17,6%)	2(5,1%)	2(6,25%)	2(9,1%)	
Διέγερση	3(50%)	1(50%)	-	1(50%)	,603
Νωθρότητα	3(50%)	1(50%)	2(100%)	1(50%)	,696

Πίνακας 9. Συμπτώματα αναφυλαξίας σε σχέση με την ηλικία του ασθενούς. ΚΝΣ=Κεντρικό νευρικό σύστημα



Γράφημα 16. Συμπτώματα αναφυλαξίας σε συνάρτηση με την ηλικία των ασθενών

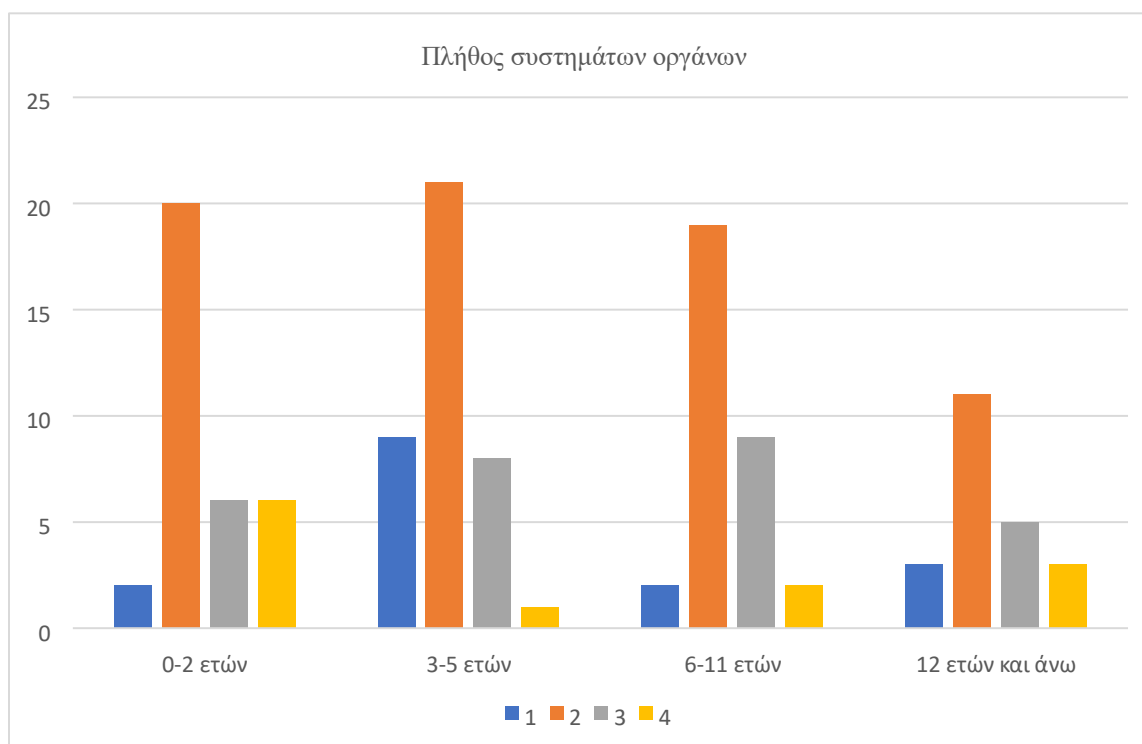
	Τροφές		Φάρμακα		Δηλητήριο υμενοπτέρων		Ανοσοθεραπεία		ΑΣΑΑΤ		Άγνωστο		Εκ ψύχους		Άσκηση		p-Value
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
ΔΕΡΜΑ	62	87,3	16	88,9	14	87,5	7	100	4	100	8	100	1	50,0	1	100	0,551
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ	49	69,0	16	88,9	9	56,2	6	85,7	1	25,0	4	50,0	1	50,0	1	100	
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ	40	56,3	7	38,9	4	25,0	3	42,8	2	50,0	4	50,0	1	50,0	-	-	
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ	5	7,04	8	44,4	3	18,8	-	-	-	-	1	12,5	1	50,0	-	-	
ΚΝΣ	8	11,3	4	22,2	-	-	-	-	-	-	1	12,5	-	-	-	-	

Πίνακας 10. Συσχέτιση εκλυτικών παραγόντων αναφυλαξίας με τα συμπτώματα αναφυλαξίας. ΑΣΑΑΤ: Αναφυλαξία μετά από σωματική άσκηση και λήψη τροφής. ΚΝΣ: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

Οι πλειοψηφία των ασθενών (54,8%) παρουσίασε συμπτώματα από δύο συστήματα οργάνων, ενώ σε μόνο ένα μικρό ποσοστό (3,17%) ασθενών εμπλέκονται περισσότερα των τριών συστήματα (Πίνακας 11). Η παρούσα μελέτη δεν εντόπισε κάποια συσχέτιση μεταξύ του πλήθους των εμπλεκόμενων συστημάτων οργάνων και της ηλικίας των ασθενών ($p=0,215$) (Γράφημα 17).

		N	%
ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΟΡΓΑΝΩΝ	1	15	11,90%
	2	69	54,76%
	3	38	30,16%
	4	4	3,17%

Πίνακας 5. Συμμετοχή συστημάτων οργάνων



Γράφημα 17. Συσχέτιση συστημάτων οργάνων σε σχέση με την ηλικία

4.8 Παρούσα Νοσηλεία

Αδρεναλίνη χορηγήθηκε στους μισούς σχεδόν ασθενείς (65/127, 51,2%), ενώ δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη χορήγηση αδρεναλίνης προ και μετά της παρέμβασης (49,2% και 53,2%, $P=0,652$)(Πίνακας 12). Οι ασθενείς έλαβαν αδρεναλίνη κυρίως μέσω της ενδομυϊκής (IM) οδού (90,8%).

Η ενδομυϊκή οδός χρησιμοποιήθηκε σε περισσότερους ασθενείς κατά την περίοδο της μελέτης, αν και χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά ($P=0,369$). Άλλες οδοί χορήγησης της επινεφρίνης που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η υποδόρια (9,38% και 0%), η ενδοφλέβια (3,12 και 3,3%) και η χορήγηση μέσω νεφελοποίησης (0% και 3,03%) κατά τις περιόδους προ και μετά της παρέμβασης, χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο φάσεων (Πίνακας 13). Οι περισσότεροι από τους ασθενείς έλαβαν μία μόνο δόση αδρεναλίνης (90%) και μόνο σε 6 από τους 127 (10%) ασθενείς απαιτήθηκαν περισσότερες από 1 δόση αδρεναλίνης. Στο μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών (49,19%), η αδρεναλίνη χορηγήθηκε με βελόνη μήκους 35mm. Στους υπόλοιπους ασθενείς χρησιμοποιήθηκε βελόνη μήκους 25mm (27,9%) και 16mm (22,9%). Ο συχνότερα αναφερόμενος λόγος για τον οποίο δεν χορηγήθηκε αδρεναλίνη κατά την αντιμετώπιση του αναφυλακτικού επεισοδίου ήταν η ήπια κλινική εικόνα και η μη επηρεασμένη γενική κατάσταση του ασθενούς (76,2%), η αβεβαιότητα των επαγγελματιών υγείας για το αν πρόκειται πράγματι για περιστατικό αναφυλαξίας (9,2%), ο φόβος για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη χορήγηση της αδρεναλίνης (9,5%), καθώς επίσης και ο ενδοιασμός ως προς τη σωστή δοσολογία και τον τρόπο χορήγησής της (4,7%).

Η πλειοψηφία των ασθενών έλαβε θεραπεία με αντιισταμινικά (96,2% πριν από την παρέμβαση και 88,7% μετά την παρέμβαση) και κορτικοστεροειδή (69,2% πριν από την παρέμβαση και 70,9% μετά την παρέμβαση). Ωστόσο, δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά και για τα δύο κατηγορίες φαρμάκων μεταξύ των δύο περιόδων (Πίνακας 12). Μικρότερο ποσοστό ασθενών έλαβε θεραπεία με εισπνεόμενους βήτα-2 αγωνιστές ($n = 29/127$, 22,8%), οξυγονοθεραπεία ($n = 10/127$, 7,9%) και ενδοφλέβια υγρά ($n = 23/127$, 18,1%), χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά στις περιόδους της μελέτης πριν και μετά την παρέμβαση.

	ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ				
	ΠΡΙΝ		ΜΕΤΑ		
	N	%	N	%	P-value
ΑΔΡΕΝΑΛΙΝΗ	32	49.23%	33	53.22%	0,652
ΑΝΤΙΣΤΑΜΙΝΙΚΑ	63	96.92%	55	88.71%	0,071
ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ	45	69.23%	44	70.97%	0,831

Πίνακας 12. Φαρμακευτική αντιμετώπιση αναφυλαξίας πριν και μετά την παρέμβαση.

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς (98%) παρέμειναν στο νοσοκομείο για παρακολούθηση για τουλάχιστον 24 ώρες. Δεν καταγράφηκε διφασική ή παρατεταμένη αναφυλακτική αντίδραση. Κατά τη διάρκεια της μελέτης καταγράφηκε ένα περιστατικό με θανατηφόρο έκβαση (0,007%).

		ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ				
		ΠΡΙΝ		ΜΕΤΑ		
		N	%	N	%	P
ΕΝΔΟΜΥΙΚΑ	ΝΑΙ	28	87,5%	31	93,9%	0,369
ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ	ΝΑΙ	1	3,12%	1	3,03%	0,982
ΥΠΟΔΟΡΙΑ	ΝΑΙ	3	9,38%	0	0%	0,071
ΝΕΦΕΛΟΠΟΙΗΣΗ	ΝΑΙ	0	0%	1	3,03%	0,321

Πίνακας 13. Οδός χορήγησης αδρεναλίνης πριν και μετά την παρέμβαση.

Από τη λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης που διεξήχθη με εξαρτημένη παράμετρο τη χορήγηση αδρεναλίνης κατά την αντιμετώπιση του επεισοδίου αναφυλαξίας από τους θεράποντες ιατρούς, προέκυψε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον υπεύθυνο εκλυτικό παράγοντα/ αλλεργιογόνο ($p=0,003$ αντίστοιχα). Πιο συγκεκριμένα, φαίνεται ότι η πιθανότητα χορήγησης αδρεναλίνης στα παιδιά είναι σημαντικά υψηλότερη στις περιπτώσεις όπου ο εκλυτικός παράγοντας είναι τα φάρμακα, συγκριτικά με τους υπόλοιπους εκλυτικούς παράγοντες και κυρίως με τις τροφές, όπου και το δείγμα είναι αρκετό ώστε να εκτιμηθεί αξιόπιστα η στατιστική σημαντικότητα. Τέλος, η ηλικία του ασθενούς και η παρέμβαση δε φαίνεται να επηρέασαν την πιθανότητα χορήγησης αδρεναλίνης στους ασθενείς με αναφυλαξία (Πίνακας 13).

	<i>B</i>	S.E.	Wald	<i>df</i>	Sig.	OR	95% C.I. for OR	
							Lower	Upper
Ηλικία			2,834	3	,418			
3-5 vs 0-2	-,494	,809	,372	1	,542	,610	,125	2,981
6-11 vs 0-2	-1,336	,815	2,688	1	,101	,263	,053	1,298
12+ vs 0-2	-,768	1,010	,579	1	,447	,464	,064	3,356
Παρέμβαση (πριν vs μετά)	,850	,605	1,974	1	,160	2,340	,715	7,657
Υπεύθυνο αλλεργιογόνο			10,576	7	,158			
Φάρμακα vs Τροφές	2,982	,996	8,964	1	,003	19,728	2,801	138,967
Νυγμοί vs Τροφές	,811	,877	,854	1	,355	2,249	,403	12,543
Άγνωστο vs Τροφές	1,892	1,299	2,123	1	,145	6,632	,520	84,530
Ανοσοθεραπεία vs Τροφές	1,231	1,520	,656	1	,418	3,425	,174	67,417
Τροφοεξ. άσκηση vs Τροφές	-,015	2,454	,000	1	,995	,985	,008	120,755
Εκ ψύχους vs Τροφές	-17,713	27794,575	,000	1	,999	,000	,000	.
Φυσική άσκηση vs Τροφές	1,054	1,942	,295	1	,587	2,871	,064	129,051
Constant	-2,890	,824	12,302	1	,000	,056		

a. Variable(s) entered on step 1: Age, Intervention, Elicitor, Severity grading

Πίνακας 13. Παράγοντες που σχετίζονται με τη χορήγηση αδρεναλίνης στους ασθενείς με αναφυλαξία

4.9 Μακροχρόνια αντιμετώπιση

Κατά την έξοδο από το νοσοκομείο, στο 66,9% των ασθενών συνταγογραφήθηκε συσκευή αυτοενιέμενης αδρεναλίνης. Αυτό το ποσοστό ήταν σχεδόν παρόμοιο μεταξύ των δύο περιόδων μελέτης (66,1% πριν από την παρέμβαση και 67,7% μετά την παρέμβαση, $P=0,849$). Σε όλους τους παραπάνω ασθενείς (100%) δόθηκαν οδηγίες για τη σωστή χρήση της αυτοενιέμενης συσκευής αδρεναλίνης καθώς και για τις ενδείξεις χορήγησης του παραπάνω σκευάσματος, οι οποίες και έγιναν κατανοητές από όλους σχεδόν τους ασθενείς και τους κηδεμόνες τους.

Πληροφορίες μακροχρόνιας παρακολούθησης ήταν διαθέσιμες για τα 118 από τα 127 (99,2%) περιστατικά αναφυλαξίας. Σε λιγότερους από τους μισούς ασθενείς (44,9%), προγραμματίστηκε επανεξέταση στα Εξωτερικά Ιατρεία (ΕΙ) των νοσοκομείων, με την πλειοψηφία αυτών (79,5%) να εμφανίζεται και να επανεκτιμάται άμεσα μετά το επεισόδιο. Επανεκτίμηση στα ΕΙ προγραμματίστηκε σε μικρότερο ποσοστό ασθενών κατά την περίοδο μετά την παρέμβαση, αν και δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φάσεων της μελέτης ($P=0,296$).

Από τους ασθενείς με διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη μακροχρόνια παρακολούθηση, το 76,3% (90/118) παραπέμφθηκε σε αλλεργιολόγο για περαιτέρω διερεύνηση και αντιμετώπιση, με παρόμοια ποσοστά παραπομπής μεταξύ των δύο περιόδων μελέτης (75.4% and 77.3%, $P=0.802$) (Πίνακας 14). Οι 75 από τους 118 ασθενείς εκτιμήθηκαν από αλλεργιολόγο. Κατά την περίοδο μετά την παρέμβαση το ποσοστό των ασθενών που εκτιμήθηκαν από αλλεργιολόγο ελαττώθηκε κατά 12%, αν και χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά. Στους 40/75 (53,3%) από τους παραπάνω ασθενείς ταυτοποιήθηκε υπεύθυνο αλλεργιογόνο, ενώ, τέλος, υπήρξε ταύτιση μεταξύ του αρχικά πιθανολογούμενου εκλυτικού παράγοντα και του αλλεργιογόνου που απομονώθηκε έπειτα από τον αλλεργιολογικό έλεγχο στο 95% των παραπάνω ασθενών.

		ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ				
		ΠΡΙΝ		ΜΕΤΑ		
		N	%	N	%	
Συνταγογραφήθηκε αδρεναλίνη (N=127)	OXI	22	33,8%	20	32,3%	0,849
	NAI	43	66,1%	42	67,7%	
Προγραμματίστηκε ραντεβού επανεκτίμησης (N=118)	OXI	33	50,8%	32	60,4%	0,296
	NAI	32	49,2%	21	39,6%	
Παραπομπή σε αλλεργιολόγο (N=118)	OXI	16	24,6%	12	22,6%	0,802
	NAI	49	75,4%	41	77,4%	
Εκτίμηση από Παιδοαλλεργιολόγο (N=118)	OXI	20	30,8%	23	43,4%	0,156
	NAI	45	69,2%	30	56,6%	

Πίνακας 14. Μακροχρόνια αντιμετώπιση αναφυλαξίας πριν και μετά την παρέμβαση.

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη προσπάθεια καταγραφής περιστατικών αναφυλαξίας και, ταυτόχρονα, αξιολόγησης των ακολουθούμενων διαγνωστικών και θεραπευτικών πρακτικών στον παιδιατρικό πληθυσμό της Ελλάδας, με συμμετοχή Παιδιατρικών Τμημάτων από 10 δευτεροβάθμια και τριτοβάθμια νοσοκομεία της χώρας, για χρονικό διάστημα δύο ετών.

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, η κατανομή της αναφυλαξίας διαφοροποιείται ανάλογα με την ηλικία και το φύλο των ασθενών (3,51,229-230). Οι Tejedor et al. (3) παρατήρησαν σχεδόν τριπλάσια επίπτωση της αναφυλαξίας σε παιδιά ηλικίας 0-4 ετών σε σχέση με τις υπόλοιπες ηλικιακές ομάδες, με την πλειονότητα των αντιδράσεων να εκδηλώνονται τα πρώτα 6 χρόνια ζωής και κυρίως στη βρεφική ηλικία. Ομοίως, στην παρούσα μελέτη, περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς εκδήλωσαν αναφυλαξία κατά την πρώτη πενταετία της ζωής τους. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε σαφής υπεροχή του αρρενος φύλου σε όλες τις ηλικιακές ομάδες (βρεφική έως εφηβική). Παρόμοια αποτελέσματα έχουν προκύψει και από άλλες μελέτες, στις οποίες αναφέρονται υψηλότερα ποσοστά αναφυλαξίας στα αρρενα άτομα, κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας, σε αντίθεση με την ενήλικη ζωή, όπου τα θήλεα άτομα είναι πιθανότερο να εκδηλώσουν αναφυλαξία. Αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί από την επίδραση των ορμονών, καθώς μελέτες σε ζωικά μοντέλα έχουν δείξει ότι τα οιστρογόνα ενισχύουν την ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων και την ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνα ενώ η προγεστερόνη αυξάνει την ευαισθησία των οργάνων-στόχων στους μεσολαβητές φλεγμονής (2,52,231-232).

Σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς της μελέτης αναφέρεται θετικό ιστορικό ατοπίας, εύρημα που συνάδει με μελέτες που αφορούν τόσο τον ενήλικο όσο και τον παιδιατρικό πληθυσμό. Σύμφωνα με αρκετούς συγγραφείς, το άσθμα και η ατοπική δερματίτιδα αποτελούν τις συχνότερες εκδηλώσεις ατοπίας στα παιδιά με ιστορικό αναφυλαξίας, με το άσθμα να αποτελεί αποδεδειγμένο παράγοντα κινδύνου εκδήλωσης αναφυλαξίας (68,233-236). Στην παρούσα μελέτη, σε μικρό μόνο ποσοστό παιδιών αναφέρθηκε ιστορικό άσθματος, με συχνότερες εκδηλώσεις ατοπίας την τροφική αλλεργία και την ατοπική δερματίτιδα. Τα χαμηλότερα ποσοστά άσθματος που απαντώνται στον πληθυσμό της μελέτης μας θα μπορούσαν να αποδοθούν στη διαφορετική επίπτωση του άσθματος μεταξύ των διαφόρων χωρών αλλά και στο γεγονός ότι τα πρώτα χρόνια της ζωής, όπου παρατηρείται η μεγαλύτερη επίπτωση της αναφυλαξίας στη μελέτη μας, είναι δύσκολο να τεθεί η διάγνωση άσθματος. Επίσης, όπως έχει παρατηρηθεί και σε άλλες μελέτες, το οικογενειακό ιστορικό ατοπίας αποδείχθηκε θετικό για την πλειοψηφία των παιδιών της μελέτης (78,231,237).

Είναι γνωστό ότι το οικογενειακό ιστορικό ατοπίας θεωρείται παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση ατοπικών νοσημάτων στα παιδιά (237-238). Εντούτοις, δεν έχει αποδειχθεί έως σήμερα ότι το ιστορικό ατοπίας στους γονείς αυξάνει την πιθανότητα εκδήλωσης αναφυλαξίας στα παιδιά.

Τα συχνότερα προσβαλλόμενα συστήματα στον πληθυσμό της μελέτης, ήταν το δέρμα και το αναπνευστικό, ακολουθούμενα από το γαστρεντερικό και το καρδιαγγειακό σύστημα, ευρήματα που βρίσκονται σε πλήρη αντιστοιχία με τα αποτελέσματα από άλλες μελέτες της διεθνούς βιβλιογραφίας (8,78,239). Παρόλα αυτά, σε μελέτη των Hoffer και συν. (235) αναφέρεται πως το καρδιαγγειακό είναι το δεύτερο πιο συχνά προσβαλλόμενο σύστημα στα παιδιά, ενώ σε πολυκεντρική, αναδρομική μελέτη στην Τουρκία (234), νευρολογικές εκδηλώσεις παρατηρήθηκαν σε περισσότερους από τους μισούς παιδιατρικούς ασθενείς. Η παρατηρούμενη αυτή ποικιλία στην συμπτωματολογία της αναφυλαξίας μπορεί να αποδοθεί σε διαφορές σχετικά με τη μεθοδολογία των μελετών, την εκτίμηση των κλινικών ευρημάτων και τους πληθυσμούς που μελετώνται. Μολονότι η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών εκδήλωσαν συμπτωματολογία από το δέρμα, σε περίπου 1 στα 10 παιδιά της μελέτης το δέρμα παρέμεινε ανεπηρέαστο κατά τη διάρκεια του αναφυλακτικού επεισοδίου. Επίσης, το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών δεν εμφάνισε συμπτώματα από το καρδιαγγειακό. Τα παραπάνω ευρήματα έρχονται να ενισχύσουν την παρατήρηση των Cardona και συν., σύμφωνα με την οποία η σοβαρή, και δυνητικά απειλητική για τη ζωή, αναφυλαξία μπορεί να εκδηλωθεί χωρίς τυπικά συμπτώματα από το δέρμα ή παρουσία καρδιαγγειακού σοκ, απαιτώντας ευαισθητοποίηση και εγρήγορση για την άμεση αναγνώριση των συμπτωμάτων από τους επαγγελματίες υγείας αλλά και από τους ασθενείς (ή κηδεμόνες τους).

Τέλος, σε προηγούμενες μελέτες έχει αναφερθεί ότι τα συμπτώματα της αναφυλαξίας διαφέρουν αναλόγως της ηλικιακής ομάδας, με τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό να εμφανίζονται συχνότερα σε παιδιά βρεφικής και προσχολικής ηλικίας, ενώ τα συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα αφορούν κυρίως σε μεγαλύτερα παιδιά (156,231,233,240). Το εύρημα αυτό επιβεβαιώθηκε εν μέρει στη μελέτη μας, με τα συμπτώματα από το αναπνευστικό να παρατηρούνται κυρίως σε παιδιά σχολικής ηλικίας και σε εφήβους, εύρημα που θα μπορούσε να αποδοθεί στην ικανότητα των παιδιών μεγαλύτερης ηλικίας να εκφράσουν οποιαδήποτε δυσκολία στην αναπνοή, σε σχέση με τα μικρότερα παιδιά.

Όσον αφορά στους εκλυτικούς παράγοντες της αναφυλαξίας στον πληθυσμό της μελέτης, αυτοί ήταν, κατά σειρά συχνότητας, οι τροφές, τα φάρμακα και το δηλητήριο υμενοπτέρων, αποτελέσματα που βρίσκονται σε συμφωνία με δεδομένα από τη διεθνή βιβλιογραφία (67,229), αν και η κατάταξη των αιτιών αναφυλαξίας ποικίλλει ανάλογα με τον πληθυσμό και το σχεδιασμό

της μελέτης, καθώς επίσης και τη γεωγραφική περιοχή (232). Παραδείγματος χάριν, σε μελέτη των Hsin και συν. (241) στον παιδιατρικό πληθυσμό της Ταιβάν, τα φάρμακα αποτελούν το συχνότερο αίτιο αναφυλαξίας, ενώ σύμφωνα με δεδομένα από το Ευρωπαϊκό Μητρώο Αναφυλαξίας, το δηλητήριο υμενοπτέρων αποτελεί το δεύτερο συχνότερο εκλυτικό παράγοντα αναφυλαξίας, μετά τις τροφές, σε παιδιά και εφήβους (50).

Όπως έχει διαπιστωθεί και σε άλλες μελέτες, τα τροφικά αλλεργιογόνα αποτέλεσαν το συχνότερο εκλυτικό παράγοντα αναφυλαξίας στον πληθυσμό της παρούσας μελέτης (2,76). Οι ξηροί καρποί αναφέρθηκαν ως το κυρίαρχο τροφικό αίτιο αναφυλαξίας, σε συμφωνία με παρατηρήσεις άλλων συγγραφέων (50,76,242-244), αν και σε αρκετές δημοσιεύσεις, το αγελαδινό γάλα ευθύνεται για το μεγαλύτερο ποσοστό των τροφοεξαρτώμενων αναφυλακτικών αντιδράσεων στον παιδιατρικό πληθυσμό (2,8,51,56,230). Οι διαφορές αυτές αντικατοπτρίζουν τη διαφορετική κουλτούρα και τις ακολουθούμενες διατροφικές συνήθειες μεταξύ των διαφορετικών γεωγραφικών περιοχών (2,230,232).

Επιπρόσθετα, τα υπεύθυνα τροφικά αλλεργιογόνα ποικίλλουν ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς (67,233). Ειδικότερα, όσον αφορά στα παιδιά ηλικίας <2 ετών της μελέτης μας, τα συχνότερα αναφερόμενα τροφικά αλλεργιογόνα ήταν το αυγό και το αγελαδινό γάλα, εύρημα που βρίσκεται σε συμφωνία με τη διεθνή βιβλιογραφία (51,67,233,245-246).

Όπως και σε άλλες μελέτες (2,230,247,249), οι ξηροί καρποί ήταν το συχνότερα αναφερόμενο τροφικό αλλεργιογόνο στους εφήβους, με το κάσιους και τα αμύγδαλα να αποτελούν τα συχνότερα εμπλεκόμενα αλλεργιογόνα, όπως αναφέρεται και από άλλους συγγραφείς (50,246). Σε αντίθεση με κάποιες μελέτες από την Ευρώπη, όπου το αράπικο φιστίκι αναφέρεται ως κύριο αίτιο τροφοεξαρτώμενης αναφυλαξίας στα παιδιά (68,230,248), στη δική μας μελέτη τα περιστατικά αναφυλαξίας από το συγκεκριμένο αλλεργιογόνο ήταν σπάνια. Το χαμηλό αυτό ποσοστό θα μπορούσε να εξηγηθεί από τις διαφορετικές διατροφικές συνήθειες μεταξύ των διαφόρων γεωγραφικών περιοχών.

Στην παρούσα μελέτη, η επαγόμενη από φάρμακα αναφυλαξία αποτέλεσε το δεύτερο πιο συχνό αίτιο αναφυλαξίας μετά τις τροφές, όπως έχει παρατηρηθεί και από άλλους συγγραφείς (67,229), αν και σύμφωνα με δεδομένα από το Ευρωπαϊκό Μητρώο Αναφυλαξίας και το Ευρωπαϊκό Δίκτυο Σοβαρών Αλλεργικών Αντιδράσεων (NORA), η φαρμακευτική αναφυλαξία αφορά μικρότερο ποσοστό ασθενών στον παιδιατρικό πληθυσμό της Ευρώπης (50,68). Τα αντιβιοτικά και τα αναλγητικά αποτελούν τις δυο πιο συχνά ενοχοποιούμενες κατηγορίες φαρμάκων, σε όλες σχεδόν τις μελέτες, πιθανότατα λόγω των υψηλών ποσοστών συνταγογράφησης αυτών των φαρμάκων

στην καθ' ημέρα πράξη (8,83,87-88). Ομοίως στην παρούσα μελέτη, τα αντιβιοτικά, με κύριο εκπρόσωπο τα β-λακταμικά, και τα ΜΣΑΦ από την κατηγορία των αναλγητικών, ευθύνονται για τη συντριπτική πλειοψηφία των περιστατικών φαρμακευτικής αναφυλαξίας. Το δηλητήριο υμενοπτέρων αποτέλεσε τον τρίτο σε συχνότητα εκλυτικό παράγοντα αναφυλαξίας στη μελέτη αυτή, όπως έχει αναφερθεί και σε άλλες μελέτες (67,229), με το δηλητήριο της μέλισσας και της σφήκας να ευθύνεται για όλα σχεδόν τα περιστατικά αναφυλαξίας, σε συμφωνία με ευρήματα από πρόσφατη μελέτη στον παιδιατρικό πληθυσμό (8).

Η αναφυλαξία αγνώστου αιτιολογίας ή ιδιοπαθής, εμφανίστηκε σε μικρό ποσοστό ασθενών, όπως και σε άλλες μελέτες (235,243), ενώ κατά τη διάρκεια της ανοσοθεραπείας, η συχνότητα των αναφυλακτικών αντιδράσεων στη μελέτη μας ήταν ακόμη χαμηλότερη, σε σύγκριση με τα ήδη χαμηλά ποσοστά που έχουν διαπιστωθεί από άλλες μελέτες (50,234,242), ενισχύοντας την άποψη ότι πρόκειται για ασφαλή διαδικασία. Τέλος, σπάνια οι ασθενείς εκδηλώνουν αναφυλαξία μετά από άσκηση καθώς και τροφοεξαρτώμενη αναφυλαξία μετά από άσκηση (51,230), εύρημα που επιβεβαιώθηκε και στην παρούσα μελέτη.

Όσον αφορά την αντιμετώπιση του οξέος αναφυλακτικού επεισοδίου, παρόλο που σχεδόν όλοι οι ασθενείς στη μελέτη μας πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια αναφυλαξίας που θεσπίστηκαν από το Εθνικό Ινστιτούτο Αλλεργίας και Λοιμωδών Νόσων (NIAID) και την ομάδα Τροφικής Αλλεργίας και Αναφυλαξίας (FAAN) (9,30), εντούτοις οι μισοί από αυτούς (48,8%) δεν έλαβαν αδρεναλίνη ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής, σε αντίθεση με όλες τις τρέχουσες οδηγίες. Στη διεθνή βιβλιογραφία, τα ποσοστά χορήγησης αδρεναλίνης διαφέρουν μεταξύ των μελετών (50,230,250-251). Δεδομένα από το Ευρωπαϊκό Μητρώο Αναφυλαξίας κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 10 ετών, έδειξαν ότι μόνο το 27,1% των ασθενών με αναφυλαξία έλαβε θεραπεία με αδρεναλίνη από τους επαγγελματίες υγείας (50). Σε αντίθεση με τα παραπάνω δεδομένα, μελέτη από τους Krieser και συν. επανεξέτασε αναδρομικά τα περιστατικά αναφυλαξίας που παρουσιάστηκαν σε ΤΕΠ στη Μελβούρνης της Αυστραλίας και διαπίστωσαν ότι η αδρεναλίνη χορηγήθηκε στη συντριπτική πλειοψηφία (95%) των παιδιών (239).

Ο κύριος λόγος για τη μη χορήγηση αδρεναλίνης στη μελέτη μας, σύμφωνα με τους επαγγελματίες υγείας, ήταν το γεγονός ότι κατά την άφιξη στα ΤΕΠ, τα συμπτώματα είχαν βελτιωθεί και δε θεωρούνταν αρκετά σοβαρά ώστε να χορηγηθεί αδρεναλίνη. Επιπλέον, η αβεβαιότητα σχετικά με το εάν πρόκειται πράγματι για επεισόδιο αναφυλαξίας ή όχι, σε συνδυασμό με φόβο/δισταγμό σχετικά με την κατάλληλη δόση, την οδό χορήγησης και τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, είχαν ως αποτέλεσμα την ελαττωμένη χορήγηση αδρεναλίνης. Αυτά τα ευρήματα δεν είναι μοναδικά

για τη μελέτη μας, καθώς και σε άλλες μελέτες έχουν αναφερθεί οι ίδιοι λόγοι μειωμένης χρήσης της αδρεναλίνης από τους επαγγελματίες υγείας (252-255).

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι μετά την παρέμβασή μας παρατηρήθηκε μια μικρή αύξηση του ποσοστού των ασθενών που έλαβαν αδρεναλίνη, αν και χωρίς στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση. Το γεγονός της ελαττωμένης χορήγησης της αδρεναλίνης μπορεί να αποδοθεί, εν μέρει, στην έλλειψη πρωτοκόλλων διαχείρισης της αναφυλαξίας στα ΤΕΠ των παιδιατρικών τμημάτων της Ελλάδας. Ως εκ τούτου, η θέσπιση πρωτοκόλλων αντιμετώπισης σε συνδυασμό με τη βελτίωση των γνώσεων των επαγγελματιών υγείας, μέσω εκπαιδευτικών προγραμμάτων, είναι υψίστης σημασίας για την αναβάθμιση του επιπέδου διαχείρισης των περιστατικών αναφυλαξίας. Ήταν ενθαρρυντικό το γεγονός ότι στη μελέτη μας, η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών που έλαβαν αδρεναλίνη, την έλαβαν μέσω της ενδομυϊκής οδού, η οποία έχει αποδειχθεί ότι υπερέχει από τις άλλες οδούς χορήγησης καθώς επιτυγχάνει υψηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, ταχύτερα από τις άλλες οδούς, και σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο υπερδοσολογίας και καρδιαγγειακών επιπλοκών (256-258). Παρόμοια υψηλά ποσοστά ενδομυϊκής χορήγησης αναφέρονται και σε άλλες μελέτες (233,259). Το υψηλό ποσοστό χορήγησης της αδρεναλίνης ενδομυϊκά θα μπορούσε να αποδοθεί στο εξειδικευμένο προσωπικό που διαχειρίζεται ασθενείς με αναφυλαξία στα τριτοβάθμια νοσοκομεία, τα οποία αποτελούν την πλειοψηφία των συμμετεχόντων ιδρυμάτων στη μελέτη. Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μετά την παρέμβαση σχετικά με την οδό χορήγησης της αδρεναλίνης, ίσως εξαιτίας του υψηλού ποσοστού της ενδομυϊκής οδού χορήγησης, ήδη από την αρχή της μελέτης.

Η πιθανότητα χορήγησης αδρεναλίνης από τους θεράποντες ιατρούς ήταν μεγαλύτερη στις περιπτώσεις που ο εκλυτικός παράγοντας ήταν τα φάρμακα, εύρημα που μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι τα φάρμακα, αν και σπάνια, ευθύνονται για τα περισσότερα περιστατικά θανατηφόρας αναφυλαξίας, σύμφωνα με μελέτες σε Ευρώπη και ΗΠΑ (83,261-262). Επιπλέον, στην παρούσα μελέτη, τα αντισταμινικά και τα κορτικοστεροειδή χορηγήθηκαν σε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με αναφυλαξία συγκριτικά με την αδρεναλίνη. Τα αποτελέσματά μας τεκμηριώνουν αυτά από άλλες μελέτες που έχουν δείξει σταθερά υψηλή χρήση αντισταμινικών και κορτικοστεροειδών για τη διαχείριση της αναφυλαξίας (24,233,263). Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη χορήγηση αντισταμινικών και κορτικοστεροειδών πριν και μετά την παρέμβασή μας. Μια πιθανή εξήγηση για τα αναφερόμενα υψηλά ποσοστά αντισταμινικών είναι το γεγονός ότι η συντριπτική πλειοψηφία των αναφυλακτικών επεισοδίων στη μελέτη μας συνοδεύονταν από δερματικά συμπτώματα και, βάσει μελετών (31,213), τα

αντισταμινικά είναι χρήσιμα στην ανακούφιση εκδηλώσεων όπως η κνίδωση και ο κνησμός. Από την άλλη πλευρά, η υπερβολική χρήση κορτικοστεροειδών στη θεραπεία της αναφυλαξίας μπορεί να αποδοθεί στην γνωστή αντιφλεγμονώδη δράση τους, καθώς υπάρχουν ασθενείς που παρουσιάζουν βρογχόσπασμο ή οίδημα των ανώτερων αεραγωγών και μπορεί να αποκομίσουν οφέλη από τη χρήση τους. Επιπλέον, είναι κοινή πεποίθηση ότι κορτικοστεροειδή πιθανώς να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στη μείωση του κινδύνου διαφασικής και παρατεταμένης αναφυλαξίας, αν και δεν κάτι τέτοιο δεν έχει αποδειχτεί έως σήμερα (146,221,264).

Η συνταγογράφηση συσκευών αυτοενιέμενης αδρεναλίνης στη μελέτη μας βρέθηκε σχετικά υψηλότερη σε σύγκριση με προηγούμενες μελέτες. Ωστόσο, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μετά την παρέμβαση. Τα χαμηλά ποσοστά συνταγογράφησης συσκευών αυτοενιέμενης αδρεναλίνης θα μπορούσαν εν μέρει να αποδοθούν στο γεγονός ότι, σε ορισμένες περιπτώσεις, ασθενείς που είχαν εμφανίσει αναφυλαξία στο παρελθόν, διέθεταν ήδη τέτοια συσκευή και, ως εκ τούτου, δεν απαιτούνταν περαιτέρω συνταγογράφηση (224,265-268). Επιπλέον, αν και οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τη συνταγογράφηση συσκευής αυτοενιέμενης αδρεναλίνης των 0,15 mg για βρέφη που ζυγίζουν λιγότερο από 20 κιλά (11), πολλοί από τους γιατρούς απέφυγαν να την συνταγογραφήσουν στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα πιθανότατα λόγω φόβου για δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες της επινεφρίνης.

Στα πλαίσια της μακροχρόνιας αντιμετώπισης, ζητήθηκε από τους ασθενείς επανέλεγχος στα εξωτερικά ιατρεία των παιδιατρικών τμημάτων. Ωστόσο, τα ποσοστά παρακολούθησης των ασθενών στα εξωτερικά ιατρεία ήταν χαμηλά και ελαττώθηκαν ακόμη περισσότερο κατά την περίοδο μετά την παρέμβαση, αν και χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά. Μια πιθανή εξήγηση πίσω από αυτήν την παρατήρηση είναι το γεγονός ότι το χρονικό διάστημα της μελέτης και, ιδιαίτερα η περίοδος μετά την παρέμβαση, συνέπεσε με την πανδημία COVID-19, η οποία επηρέασε τις παραπομπές ασθενών λόγω των ισχυρότερων αυστηρότερων κανονισμών. Ως αποτέλεσμα, η λειτουργία των εξωτερικών ιατρείων διεκόπη για αρκετούς μήνες προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος μετάδοσης του ιού.

Όσον αφορά στη μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών που διαγνώστηκαν με αναφυλαξία, είναι καθησυχαστικό το γεγονός ότι ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών παραπέμφθηκαν σε αλλεργιολόγο για περαιτέρω αντιμετώπιση και διερεύνηση, αν και χωρίς καμία στατιστική διαφορά πριν και μετά την παρέμβαση. Το εύρημα αυτό έρχεται σε αντίθεση με πολλές μελέτες στη βιβλιογραφία που έχουν δείξει χαμηλά ποσοστά παραπομπής σε αλλεργιολόγο μετά από αναφυλακτικό επεισόδιο (233,265-267). Η μη παραπομπή όλων των ασθενών σε αλλεργιολόγο

για περαιτέρω εκτίμηση θα μπορούσε, ως ένα βαθμό, να εξηγηθεί από το γεγονός ότι σε ορισμένες περιπτώσεις, οι ασθενείς ανέφεραν ότι παρακολουθούνταν ήδη από αλλεργιολόγο και, ως εκ τούτου, δεν απαιτούνταν περαιτέρω παραπομπή.

Το ποσοστό των ασθενών που τελικά εκτιμήθηκαν από αλλεργιολόγο αφήνει πολλά περιθώρια για βελτίωση, παρόλο που είναι υψηλότερο, συγκριτικά με άλλες μελέτες (269-270). Η μη συμμόρφωση των ασθενών στις οδηγίες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο θα μπορούσε να αποδοθεί στη μη πλήρη κατανόηση των οδηγιών εξόδου ή σε υποτίμηση της σημασίας του αλλεργιολογικού ελέγχου για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου υποτροπής. Επιπλέον, τα ακόμη χαμηλότερα ποσοστά εκτίμησης από αλλεργιολόγο μετά την παρέμβαση, κατά τη διάρκεια της πανδημίας, πιθανώς να οφείλονται στο φόβο μόλυνσης από COVID-19 που οδήγησε αρκετούς ασθενείς σε καθυστέρηση ή ακόμα και αποφυγή ιατρικής περίθαλψης.

Ωστόσο, η παρούσα μελέτη υπόκειται σε κάποιους περιορισμούς. Το μικρό μέγεθος του πληθυσμού της μελέτης σε συνδυασμό με την εθελοντική συμμετοχή των ιατρών των Παιδιατρικών τμημάτων δεν επιτρέπει τη γενίκευση των αποτελεσμάτων. Επιπρόσθετα, η μελέτη περιλάμβανε μόνο ασθενείς που έδωσαν γραπτή συγκατάθεση για συμμετοχή και, ως εκ τούτου, δεν μπορούμε να αποκλείσουμε ότι ορισμένοι ασθενείς αρνήθηκαν να συμμετάσχουν, ενώ, τέλος, ένας άλλος περιορισμός που πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι η πιθανότητα μη καταγραφής κάποιων περιστατικών αναφυλαξίας από τους ιατρούς των συμμετεχόντων τμημάτων.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα συμπεράσματα που ανακύπτουν από την παρούσα διατριβή είναι τα εξής:

- τα περισσότερα περιστατικά αναφυλαξίας αφορούσαν παιδιά προσχολικής ηλικίας, με σαφή υπεροχή των αγοριών σε όλες τις ηλικιακές ομάδες
- το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό ατοπίας ήταν θετικό στους περισσότερους ασθενείς. Η τροφική αλλεργία και η ατοπική δερματίτιδα ήταν οι συχνότερες εκδηλώσεις ατοπίας
- τα συχνότερα προσβαλλόμενα συστήματα ήταν το δέρμα και το αναπνευστικό, ακολουθούμενα από το γαστρεντερικό και το καρδιαγγειακό σύστημα
- τα συχνότερα αίτια αναφυλαξίας ήταν οι τροφές, τα φάρμακα και το δηλητήριο υμενοπτέρων.
- οι ξηροί καρποί, το αυγό και το αγελαδινό γάλα ήταν τα κυριότερα τροφικά αίτια αναφυλαξίας
- τα αντιβιοτικά και τα αναλγητικά (ΜΣΑΦ) αποτελούν τα κυριότερα φαρμακευτικά αίτια αναφυλαξίας
- το δηλητήριο της μέλισσας και της σφήκας διαπιστώθηκε να ευθύνεται για όλα σχεδόν τα περιστατικά αναφυλαξίας από δήγμα εντόμου
- τα ποσοστά χορήγησης αδρεναλίνης στους ασθενείς που πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια αναφυλαξίας ήταν χαμηλά, ενώ αντίθετα ήταν υψηλά τα ποσοστά χορήγησης αντιισταμινικών και κορτικοστεροειδών, σε αντίθεση με τις κατευθυντήριες οδηγίες
- η αδρεναλίνη χορηγήθηκε μέσω της ενδομυϊκής οδού στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών
- τα ποσοστά συνταγογράφησης συσκευών αυτοενιέμενης αδρεναλίνης κατά την έξοδο από το νοσοκομείο αφήνουν περιθώρια βελτίωσης.
- το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών παραπέμφθηκε στον αλλεργιολόγο για περαιτέρω εκτίμηση και διερεύνηση
- δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, πριν και μετά την παρέμβαση, όσον αφορά την αντιμετώπιση των περιστατικών αναφυλαξίας.

Η πανελλαδική αυτή μελέτη επιβεβαιώνει την τρέχουσα βιβλιογραφία σχετικά με τις ελλείψεις πρακτικές διαχείρισης που εφαρμόζονται στα παιδιά που έχουν διαγνωσθεί με αναφυλαξία στα Παιδιατρικά Τμήματα της Ελλάδας. Η αντιμετώπιση του οξέος αναφυλακτικού επεισοδίου υπήρξε

κατώτερη των προσδοκιών, καθώς διαπιστώθηκε ότι η αδρεναλίνη δε χρησιμοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς με αναφυλαξία ενώ αντίθετα καταγράφηκε υπερβολική χρήση θεραπευτικής αγωγής δεύτερης γραμμής, όπως αντισταμινικά και κορτικοστεροειδή. Ωστόσο, τα ποσοστά συνταγογράφησης ΕΙΑ κατά το εξιτήριο υπήρξαν ικανοποιητικά και η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών μας παραπέμφθηκαν σε αλλεργιολόγο για περαιτέρω αξιολόγηση. Τονίζουμε την ανάγκη για αυξημένη ευαισθητοποίηση σε ότι αφορά τη θεραπεία της αναφυλαξίας και τη φροντίδα των ασθενών μετά την έξοδο τους από το νοσοκομείο, μεταξύ των επαγγελματιών υγείας, οι οποίοι θα πρέπει να λαμβάνουν την κατάλληλη εκπαίδευση ώστε όχι μόνο να αντιμετωπίζουν εγκαίρως τα οξέα επεισόδια αλλά και να παρέχουν τη σωστή καθοδήγηση για αποφυγή πιθανής μελλοντικής υποτροπής.

Μελλοντικές προοπτικές

Την τελευταία δεκαετία έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος όσον αφορά στην κατανόηση της επιδημιολογίας, της παθογένειας, της αναγνώρισης και της διαχείρισης των ασθενών με αναφυλαξία τόσο και τη διάρκεια του οξέος επεισοδίου όσο και μακροχρόνια. Εντούτοις, εξακολουθούν να υπάρχουν κενά γνώσης που απαιτούν περαιτέρω έρευνα.

Παρά την πληθώρα των κριτηρίων που έχουν προταθεί κατά καιρούς από διάφορους οργανισμούς υγείας (WAO, EAACI, NIAID/FAAN) για τη διάγνωση της αναφυλαξίας, δεν υπάρχουν ακόμη κριτήρια, καθολικά αποδεκτά, από την παγκόσμια επιστημονική κοινότητα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία σύγχυσης μεταξύ των επαγγελματιών υγείας όσον αφορά την αναγνώριση και τη διαχείριση των περιστατικών αναφυλαξίας ενώ παράλληλα αποτελεί τροχοπέδη σε μελέτες σχετικές με την επιδημιολογία της αναφυλαξίας. Για το λόγο αυτό, είναι σημαντική η συνεργασία των διαφόρων οργανισμών με σκοπό τη θέσπιση διαγνωστικών κριτηρίων με παγκόσμια ισχύ. Επιπλέον, όσον αφορά τα βρέφη, η διάγνωση της αναφυλαξίας αποτελεί, ως γνωστόν, πρόκληση καθώς οι ασθενείς της συγκεκριμένης ηλικιακής ομάδας αδυνατούν να περιγράψουν υποκειμενικά συμπτώματα ενώ κάποια σημεία, ενδεικτικά αναφυλαξίας στη βρεφική ηλικία, είναι μη ειδικά και παρατηρούνται συχνά και σε υγιή βρέφη. Πρέπει, λοιπόν, να διαμορφωθούν κριτήρια για τη διάγνωση της αναφυλαξίας, ειδικά για τη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα, με στόχο την άμεση και ενδεδειγμένη αντιμετώπιση του φαινομένου στην ευάλωτη, αυτή, πληθυσμιακή ομάδα.

Επιπρόσθετα, λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι η αναφυλαξία συχνά υποδιαγιγνώσκεται και πολλά από τα περιστατικά δεν καταγράφονται, είναι σημαντικό να υπάρξει καλύτερη κατανόηση

της επιδημιολογίας της αναφυλαξίας. Προς αυτή την κατεύθυνση μπορεί να συμβάλλει θετικά η ενσωμάτωση του νέου ταξινομητικού καταλόγου ICD-11 του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, όπου θα δίνεται πλέον η δυνατότητα ταξινόμησης των αναφυλακτικών επεισοδίων βάσει του εκλυτικού παράγοντα, καθώς στην ήδη υπάρχουσα ταξινόμηση (ICD-10) υπάρχει αναφορά μόνο για την αναφυλακτική καταπληξία (shock).

Κατά καιρούς έχουν προταθεί πολλά συστήματα ταξινόμησης της σοβαρότητας της αναφυλαξίας που στόχο έχουν την αναγνώριση των ασθενών που διατρέχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο για εκδήλωση απειλητικών για τη ζωή αλλεργικών εκδηλώσεων. Εντούτοις, παρόλο που υπάρχουν ομοιότητες μεταξύ των διαφόρων συστημάτων, δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς το πιο κατάλληλο σύστημα για καθολική χρήση. Η καθιέρωση ενός ενιαίου συστήματος ταξινόμησης των αναφυλακτικών αντιδράσεων, ανεξαρτήτου εκλυτικού παράγοντα, είναι ζωτικής σημασίας καθώς θα συμβάλλει στην έγκαιρη και αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση του επεισοδίου.

Παρά την πρόοδο που έχει σημειωθεί στην κατανόηση της παθογένειας της αναφυλαξίας, υπάρχουν κενά γνώσης σχετικά με τους γενετικούς, τους επιγενετικούς καθώς και τους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η μελέτη των παραπάνω παραγόντων αναμένεται να συνδράμει σημαντικά στην διάγνωση, τη θεραπεία και κυρίως στην πρόληψη της αναφυλαξίας καθώς επίσης και στη διαμόρφωση στοχευμένων θεραπειών.

Επιτακτική ανάγκη αποτελεί η αναζήτηση νέων βιοδεικτών αναφυλαξίας καθώς είναι σημαντικοί για την επιβεβαίωση της διάγνωσης, την πρόληψη, την αξιολόγηση του κινδύνου υποτροπής και εκδήλωσης απειλητικών για τη ζωή συστηματικών αντιδράσεων και, τέλος, για την αντιμετώπιση του επεισοδίου.

Τόσοι οι ασθενείς και οι φροντιστές τους όσο και οι επαγγελματίες υγείας έχουν εκφράσει έντονη επιθυμία για τη χρήση νέων, εναλλακτικών μορφών αδρεναλίνης που θα είναι εξίσου αποτελεσματικές και ασφαλείς με την ενδομυϊκά χορηγούμενη μορφή αλλά λιγότερο επεμβατικές (χωρίς βελόνες), εύκολες στη μεταφορά και χρήση και με χαμηλό κόστος (ρινικό εκνέφωμα, υπογλώσσια, ενδοδερμική). Οι εναλλακτικές μορφές αδρεναλίνης αναμένεται να βελτιώσουν τα ποσοστά χορήγησης αδρεναλίνης σε ασθενείς που καθυστερούν ή και αποφεύγουν τη θεραπεία με συσκευή αυτοενιέμενης αδρεναλίνης λόγω του φόβου τους για τις βελόνες.

Τέλος, σημαντική είναι η εκπαίδευση των ασθενών και των γονέων τους καθώς επίσης και των ατόμων που επιμελούνται ανήλικους ασθενείς, ως προς την άμεση αναγνώριση και την

αποτελεσματική διαχείριση μιας αναφυλακτικής αντίδρασης, μέσω διαδραστικών σεμιναρίων και ανάπτυξης σχεδίου δράσης σε σχολεία και δημόσιους χώρους.

7. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ

Σκοπός: Η αναφυλαξία αποτελεί σοβαρή αλλεργική αντίδραση που απαιτεί άμεση αναγνώριση και επιθετική αντιμετώπιση, ενώ πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα αναφέρουν αύξηση των περιστατικών αναφυλαξίας σε παγκόσμιο επίπεδο. Εντούτοις, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τα περιστατικά αναφυλαξίας στον παιδιατρικό πληθυσμό της Ελλάδας.

Ο πρωταρχικός στόχος της μελέτης ήταν να εντοπιστούν ελλείψεις στη διάγνωση και διαχείριση των αναφυλακτικών επεισοδίων και, επίσης, να αξιολογηθεί εάν υπήρξε κάποια βελτίωση στις παραπάνω μεταβλητές, πριν και μετά από μια ενημερωτική παρέμβαση. Δευτερεύων στόχος της μελέτης μας ήταν η ευαισθητοποίηση των επαγγελματιών υγείας στην Ελλάδα σχετικά με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν τη διάγνωση και την ενδεδειγμένη αντιμετώπιση της αναφυλαξίας, συμβάλλοντας έτσι στην ορθή και ολοκληρωμένη φροντίδα του παιδιατρικού πληθυσμού της χώρας.

Υλικό και μέθοδος: Στη μελέτη συμμετείχαν παιδιά ηλικίας έως 16 ετών, που διαγνώστηκαν με αναφυλαξία στα 10 συμμετέχοντα Παιδιατρικά Τμήματα της Ελλάδας για χρονικό διάστημα δύο ετών, ενώ για τη συλλογή των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν ερωτηματολόγια (Α και Β). Η μελέτη διαρθρώθηκε ως εξής: για χρονικό διάστημα 10 μηνών, τα περιστατικά αναφυλαξίας καταγράφηκαν χρησιμοποιώντας το Ερωτηματολόγιο Α (Στάδιο 1). Στη συνέχεια, κατά τη διάρκεια μονοήμερης συνάντησης με εκπροσώπους των συμμετεχόντων Παιδιατρικών Τμημάτων, παρουσιάστηκαν τα δεδομένα που συλλέχθηκαν στο Στάδιο 1, συζητήθηκαν τυχόν δυσκολίες ή προβληματισμοί που προέκυψαν κατά τη συλλογή των δεδομένων. Ταυτόχρονα, οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν για τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τη διάγνωση και αντιμετώπιση της αναφυλαξίας στον παιδιατρικό πληθυσμό (Στάδιο 2-παρέμβαση). Τέλος, συνεχίστηκε η καταγραφή των περιστατικών αναφυλαξίας για 12 ακόμη μήνες, χρησιμοποιώντας παρόμοιο ερωτηματολόγιο, το Ερωτηματολόγιο Β (Στάδιο 3).

Αποτελέσματα: Κατά τη διάρκεια της διετούς μελέτης καταγράφηκαν 127 περιστατικά αναφυλαξίας. Η μέση ηλικία εκδήλωσης ήταν τα 6,45 έτη και υπήρξε σαφής υπεροχή των αγοριών σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Η πλειοψηφία των παιδιών (64,5%) είχε ιστορικό ατοπίας, κυρίως τροφική αλλεργία (62,2%), ενώ σε 23 από τα 127 (18%) περιστατικά αναφέρεται τουλάχιστον ένα προηγούμενο επεισόδιο αναφυλαξίας. Ο συχνότερος εκλυτικός παράγοντας ήταν η τροφή (55,1%), ενώ οι δερματικές εκδηλώσεις ήταν παρούσες στη συντριπτική πλειοψηφία (91,3%) των περιστατικών αναφυλαξίας.

Η επινεφρίνη χορηγήθηκε στους μισούς σχεδόν ασθενείς (51,2%), κυρίως μέσω της ενδομυϊκής οδού (88,5%), ενώ η πλειοψηφία των παιδιών έλαβε αντισταμινικά (92,9%) και κορτικοστεροειδή (70,1%). Κατά την έξοδο από το νοσοκομείο, στο 66,9% των ασθενών συνταγογραφήθηκε συσκευή αυτοενιέμενης επινεφρίνης. Πληροφορίες μακροχρόνιας παρακολούθησης ήταν διαθέσιμες για τα 118 από τα 127 (92,9%) ασθενείς στη μελέτη, με τους περισσότερους από αυτούς (76,3%) να παραπέμπονται σε αλλεργιολόγο. Ποσοστό 63,6% των ασθενών εκτιμήθηκε από αλλεργιολόγο και στους 40 (53,3%) από αυτούς ταυτοποιήθηκε υπεύθυνο αλλεργιογόνο. Τέλος, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, πριν και μετά την παρέμβαση, όσον αφορά την αντιμετώπιση των περιστατικών αναφυλαξίας.

Συμπεράσματα:

Η πανελλαδική αυτή μελέτη επιβεβαιώνει την τρέχουσα βιβλιογραφία σχετικά με τις ελλείψεις πρακτικές διαχείρισης που εφαρμόζονται στα παιδιά που έχουν διαγνωσθεί με αναφυλαξία στα Παιδιατρικά Τμήματα της Ελλάδας. Η αντιμετώπιση του οξέος αναφυλακτικού επεισοδίου υπήρξε κατώτερη των προσδοκιών, καθώς διαπιστώθηκε ότι η επινεφρίνη δεν χρησιμοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς με αναφυλαξία ενώ αντίθετα καταγράφηκε υπερβολική χρήση θεραπευτικής αγωγής δεύτερης γραμμής, όπως αντισταμινικά και κορτικοστεροειδή. Ωστόσο, τα ποσοστά συνταγογράφησης ΕΙΑ κατά το εξιτήριο υπήρξαν ικανοποιητικά και η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών μας παραπέμφθηκαν σε ειδικό αλλεργιολόγο για περαιτέρω αξιολόγηση.

Τονίζουμε την ανάγκη για αυξημένη ευαισθητοποίηση σε ότι αφορά τη θεραπεία της αναφυλαξίας και τη φροντίδα των ασθενών μετά την έξοδο τους από το νοσοκομείο, μεταξύ των επαγγελματιών υγείας, οι οποίοι θα πρέπει να λαμβάνουν την κατάλληλη εκπαίδευση ώστε όχι μόνο να αντιμετωπίζουν εγκαίρως τα οξέα επεισόδια αλλά και να παρέχουν τη σωστή καθοδήγηση για αποφυγή πιθανής μελλοντικής υποτροπής.

Λέξεις κλειδιά: αναφυλαξία, επινεφρίνη, οξεία θεραπεία, μακροχρόνια αντιμετώπιση

8. SUMMARY

Backgrounds and Objectives: Anaphylaxis is a serious allergic reaction that requires immediate recognition and aggressive treatment, while recent epidemiological data report an increase in the incidence of anaphylaxis worldwide. However, there are limited data about anaphylaxis in the pediatric population of Greece.

The primary objective of the study was to identify deficiencies in diagnosis and management of anaphylactic episodes and, also, to evaluate if there was any improvement to the above variables, before and after an informative intervention. Secondary objective of our study was to increase awareness of international guidelines in terms of diagnosis and appropriate management of anaphylaxis among healthcare professionals in Greece, thus contributing to the proper and comprehensive care of the pediatric population of the country.

Materials and Methods:

The participants of this study were children aged up to 16 years, who were diagnosed with anaphylaxis in the 10 participating Pediatric Departments of Greece, over a 2-year period, while questionnaires (A and B) were used for data collection. The study was structured as follows: for a 10-months period, the anaphylaxis cases were recorded using Questionnaire A (Stage 1). Then, during one-day meeting with pediatricians from the participating Departments, we presented the data collected from Stage 1 and discussed with the participants about difficulties or concerns that occurred during the collection of data. At the same time, the participants were informed of the current international guidelines regarding anaphylaxis diagnosis and management in the pediatric population (Stage 2-intervention). Finally, the record of anaphylaxis cases continued for 12 more months, using a similar questionnaire, Questionnaire B (Stage 3).

Results:

During the 2-year period, 127 cases of anaphylaxis were identified. The median age was 6.45 years, with a male predominance in all age groups. The majority of children (64.5%) had a personal history of atopy, mostly food allergy (62.2%), and 23 out of 127 cases (18%) reported at least one previous episode of anaphylaxis. The most common elicitor was food (55.1%) and cutaneous manifestations were present in the vast majority of anaphylaxis cases (91.3%). Epinephrine was administered approximately in half of the cases (51.2%), predominantly via the intramuscular route (88.5%), while the majority of the children received antihistamines (92.9%) and corticosteroids (70.1%). At discharge, an epinephrine auto-injector (EAI) had been prescribed in

66.9% of the patients. Follow-up information was available for a total of 118 among 127 (92.9%) patients and most of them (76.3%) were referred to an allergist. 63.6% of them had a documented allergy follow-up, which identified a causative allergen in 53.3% of these cases. No statistically significant differences were found, before and after the intervention, regarding anaphylaxis management.

Conclusions:

This nationwide study reaffirms current literature regarding suboptimal management practices in children diagnosed with anaphylaxis in the Pediatric Departments of Greece. Acute management of anaphylactic episodes fell short of expectations as epinephrine was found to be underutilized and overuse of second-line treatments, such as antihistamines and corticosteroids, was reported. However, there were satisfactory rates of EIA prescription at discharge and the vast majority of our patients were referred to an allergy specialist for further assessment.

We stress the need for increased awareness of anaphylaxis treatment and post-discharge care among health professionals, who should receive appropriate education in order not only to promptly manage acute episodes but also to provide the correct guidance for prevention of a possible future recurrence.

Keywords: anaphylaxis; epinephrine; acute treatment; long-term management

9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. V. Cardona, I.J. Ansotegui, M. Ebisawa, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J* 2020 Oct 30;13(10):100472. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100472. PMID: 33204386; PMCID: PMC7607509.
2. Wang Y, Allen KJ, Suaini NHA, McWilliam V, Peters RL, Koplin JJ. The global incidence and prevalence of anaphylaxis in children in the general population: A systematic review. *Allergy*. 2019 Jun;74(6):1063-1080. doi: 10.1111/all.13732. Epub 2019 Mar 6. PMID: 30688375.
3. Tejedor Alonso MA, Moro Moro M, Múgica García MV. Epidemiology of anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2015 Jun;45(6):1027-39. doi: 10.1111/cea.12418. PMID: 25495512.
4. Baseggio Conrado A, Ierodiakonou D, Gowland MH, Boyle RJ, Turner PJ. Food anaphylaxis in the United Kingdom: analysis of national data, 1998-2018. *BMJ*. 2021 Feb 17;372: n251. doi: 10.1136/bmj. n251. Erratum in: *BMJ*. 2021 Mar 19;372: n733. PMID: 33597169; PMCID: PMC7885259.
5. Mullins RJ, Dear KB, Tang ML. Time trends in Australian hospital anaphylaxis admissions in 1998 -1999 to 2011 -2012. *The Journal of Allergy and clinical immunology*. 2015;136(2):367 -75.
6. Michelson KA, Monuteaux MC, Neuman MI. Variation and Trends in Anaphylaxis Care in United States Children's Hospitals. *Acad Emerg Med*. 2016 May;23(5):623-7. doi: 10.1111/acem.12922. Epub 2016 Apr 13. PMID: 26833535.
7. Nocerino, Rita; Leone, Ludovica; Cosenza, Linda; Berni Canani, Roberto (2015). Increasing rate of hospitalizations for food-induced anaphylaxis in Italian children: An analysis of the Italian Ministry of Health database. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(3), 833-835.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2014.12.1912.
8. Pyrpyris N, Kritikou M, Aggelidis X, Manolaraki I, Makris M, Papadopoulos NG, Xepapadaki P. Anaphylaxis in Children and Adolescents: Greek Data Analysis from the European Anaphylaxis Registry (NORA). *J Pers Med*. 2022 Sep 30;12(10):1614. doi: 10.3390/jpm12101614. PMID: 36294753; PMCID: PMC9604916.
9. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report – second national institute of allergy and infectious disease/food allergy and anaphylaxis network symposium. *J Allergy Clin Immunol* (2006)117(2):391–7. doi: 10.1016/j.jaci.2005.12.1303.
10. Fischer, D., Vander Leek, T.K., Ellis, A.K. et al. Anaphylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 14 (Suppl 2), 54 (2018). <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0283-4>.
11. Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA). 2020. ASCIA Guidelines – Acute Management of Anaphylaxis. URL: allergy.org.au/hp/papers/acute-management-of-anaphylaxis-guidelines (accessed 19 April 2021).
12. Kim, H., Fischer, D. Anaphylaxis. *All Asth Clin Immunol* 7, S6 (2011). <https://doi.org/10.1186/1710-1492-7-S1-S6>
13. Fleming JT, Clark S, Camargo CA Jr, Rudders SA. Early treatment of food-induced anaphylaxis with epinephrine is associated with a lower risk of hospitalization. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015 Jan-Feb;3(1):57-62. doi: 10.1016/j.jaip.2014.07.004. Epub 2014 Sep 8. PMID: 25577619.
14. Alqurashi W, Stiell I, Chan K, Neto G, Alsadoon A, Wells G. Epidemiology and clinical predictors of biphasic reactions in children with anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015 Sep;115(3):217-223.e2. doi: 10.1016/j.anai.2015.05.013. Epub 2015 Jun 22. PMID: 26112147.
15. Ellis, Anne K. Priority role of epinephrine in anaphylaxis further underscored—the impact on biphasic anaphylaxis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 115(3), 165–. doi: 10.1016/j.anai.2015.06.024.
16. Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Feb;125(2 Suppl 2): S161-81. doi: 10.1016/j.jaci.2009.12.981. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Oct;126(4):885. PMID: 20176258.
17. Simons FE. Anaphylaxis, killer allergy: long-term management in the community. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Feb;117(2):367-77. doi: 10.1016/j.jaci.2005.12.002. PMID: 16461138.
18. Russell WS, Farrar JR, Nowak R, Hays DP, Schmitz N, Wood J, et al. Evaluating the management of anaphylaxis in US emergency departments: Guidelines vs. practice. *World J Emerg Med*. 2013;4(2):98-106. doi: 10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2013.02.003. PMID: 25215101; PMCID: PMC4129832.

19. Fineman SM, Bowman SH, Campbell RL, et al. Addressing barriers to emergency anaphylaxis care: from emergency medical services to emergency department to outpatient follow-up. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115: 301e305.
20. Robinson M, Greenhawt M, Stukus DR. Factors associated with epinephrine administration for anaphylaxis in children before arrival to the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017 Aug;119(2):164-169. doi: 10.1016/j.anai.2017.06.001. Epub 2017 Jul 12. PMID: 28711194.
21. Sidhu N, Jones S, Perry T, Thompson T, Storm E, Melguizo Castro MS, et al. Evaluation of Anaphylaxis Management in a Pediatric Emergency Department. *Pediatr Emerg Care.* 2016 Aug;32(8):508-13. doi: 10.1097/PEC.0000000000000864. PMID: 27490724
22. Γρηγορέας Χ. Έτη που αποτέλεσαν ορόσημο στην Ιστορία της Αλλεργιολογίας: Με την ευκαιρία της συμπλήρωσης 50 ετών από την ανακάλυψη της ανοσοσφαιρίνης E/IgE (1967–2017). *Ελληνική Αλλεργιολογία. & Κλινική Ανοσολογία* 2017.Περίοδος Β' 10(2):71– 101
23. Ring, J., Grosber, M., Brockow, K., & Bergmann, K.-C. Anaphylaxis. *Chem Immunol Allergy.* 2014; 100:54-61. doi:10.1159/000358503. Epub 2014 May 15. PMID: 24925384.
24. Ring, J., Behrendt, H., de Weck, A. History and Classification of Anaphylaxis. *Chem Immunol Allergy.* 2010; 95:1-11
25. Boden, S. R., Wesley Burks, A. (2011). Anaphylaxis: a history with emphasis on food allergy. *Immunol Rev.* 2011;242(1): 247–257. doi: 10.1159/000315934. Epub 2010 Jun 1. PMID: 20519878.
26. Cohen, S. G., & Mazzullo, J. C. (2009). Discovering anaphylaxis: Elucidation of a shocking phenomenon. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(4):866–869.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2009.08.032. PMID: 19830893.
27. Dworetzky, M., Cohen, S., Cohen, et al. (2002). Portier, Richet, and the discovery of anaphylaxis: A centennial. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110(2):331-6. doi: 10.1067/mai.2002.126565. PMID: 12170279.
28. Turner PJ, Worm M, Ansotegui IJ, El-Gamal Y, Rivas MF, Fineman S, et al. WAO Anaphylaxis Committee. Time to revisit the definition and clinical criteria for anaphylaxis? *World Allergy Organ J.* 2019 Oct 31;12(10):100066. doi:10.1016/j.waojou.2019.100066. PMID: 31719946; PMCID: PMC6838992.
29. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Sep;126(3):477-80. e1-42. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.022. PMID: 20692689.
30. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2011 Feb;4(2):13-37. doi: 10.1097/WOX.0b013e318211496c. Epub 2011 Feb 23. PMID: 23268454; PMCID: PMC3500036.
31. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2014 Aug;69(8):1026-45. doi: 10.1111/all.12437. Epub 2014 Jun 9. PMID: 24909803.
32. ASCIA Anaphylaxis Clinical Update. https://www.allergy.org.au/images/stories/hp/info/ASCIA_HP_Clinical_Update_Anaphylaxis_Dec_2016.pdf (accessed 21 May 2020).
33. Jacobsen RC, Gratton MC. A case of unrecognized prehospital anaphylactic shock. *Prehosp Emerg Care* 2011;15(1):61-6. doi: 10.3109/10903127.2010.519823. Epub 2010 Oct 18. PMID: 20954971.
34. Campbell RL, Hagan JB, Manivannan V, Decker WW, Kanthala AR, Bellolio MF, et al. Evaluation of national institute of allergy and infectious diseases/food allergy and anaphylaxis network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Mar;129(3):748-52. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.030. Epub 2011 Nov 1. PMID: 22051698.
35. Loprinzi Brauer, C. E., Motosue, M. S., et al. Prospective Validation of the NIAID/FAAN Criteria for Emergency Department Diagnosis of Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4(6):1220-1226.
36. Tanno LK, Bierrenbach AL, Simons FER, Cardona V, Thong BY, Molinari N, et al. On behalf the Joint Allergy Academies. Critical view of anaphylaxis epidemiology: open questions and new perspectives. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018 Apr 4; 14:12. doi: 10.1186/s13223-018-0234-0. PMID: 29632547; PMCID: PMC5883526.
37. Turner PJ, Campbell DE, Motosue MS, Campbell RL. Global Trends in Anaphylaxis Epidemiology and Clinical Implications. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Apr;8(4):1169-1176. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.027. Epub 2019 Nov 28. PMID: 31786255; PMCID: PMC7152797.
38. Yu JE, Lin RY. The Epidemiology of Anaphylaxis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018 Jun;54(3):366-374. doi: 10.1007/s12016-0158503-x. PMID: 26357949.

39. Tham EH, Leung ASY, Pacharn P, Lee S, Ebisawa M, Lee BW, et al. APAPARI Anaphylaxis Study Group. Anaphylaxis - Lessons learnt when East meets West. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019 Nov;30(7):681-688. doi: 10.1111/pai.13098. PMID: 31220363.
40. Lee S, Hess EP, Lohse C, Gilani W, Chamberlain AM, Campbell RL. Trends, characteristics, and incidence of anaphylaxis in 2001-2010: A population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Jan;139(1):182-188.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.029. Epub 2016 Jun 4. PMID: 27378753; PMCID: PMC5182191.
41. Yang MS, Kim JY, Kim BK, Park HW, Cho SH, Min KU, et al. True rise in anaphylaxis incidence: Epidemiologic study based on a national health insurance database. *Medicine (Baltimore).* 2017 Feb;96(5):e5750. doi: 10.1097/MD.0000000000005750. PMID: 28151851; PMCID: PMC5293414.
42. Κουρή Μ, Κωνσταντίνου Γ, Κανάκη-Ζάρρα Κ, Σαββατιανός Σ, Χλίβα Α, Ζαννίκου Σ και συν. Ελληνικές Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της αναφυλαξίας. *Ελλην Αλλεργιολ Κλιν Ανοσολ* 2014, 7:79–105.
43. Anagnostou K. Anaphylaxis in Children: Epidemiology, Risk Factors and Management. *Curr Pediatr Rev.* 2018;14(3):180-186. doi: 10.2174/1573396314666180507115115. PMID: 29732976.
44. Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, Ierodiakonou D, Harper N, Garcez T, et al. Increase in anaphylaxis - related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992 -2012. *The Journal of Allergy and clinical immunology.* 2015;135(4):956 -63.
45. Rudders SA, Arias SA, Camargo CA Jr. Trends in hospitalizations for food-induced anaphylaxis in US children, 2000-2009. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Oct;134(4):960-2. e3. doi: 10.1016/j.jaci.2014.06.018. Epub 2014 Aug 7. PMID: 25109801.
46. Motosue MS, Bellolio MF, Van Houten HK, Shah ND, Campbell RL. Increasing Emergency Department Visits for Anaphylaxis, 2005-2014. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 Jan-Feb;5(1):171-175.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2016.08.013. Epub 2016 Nov 3. PMID: 27818135.
47. Salter SM, Marriott RJ, Murray K, Stiles SL, Bailey P, Mullins RJ, et al. Increasing anaphylaxis events in Western Australia identified using four linked administrative datasets. *World Allergy Organ J.* 2020 Nov 13;13(11):100480. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100480. PMID: 33294113; PMCID: PMC7677753.
48. Wang Y, Koplin JJ, Ho MHK, Wong WHS, Allen KJ. Increasing hospital presentations for anaphylaxis in the pediatric population in Hong Kong. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 May-Jun;6(3):1050-1052.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2017.09.018. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29109048.
49. Jeong, K., Lee, JD., Kang, D.R. et al. A population-based epidemiological study of anaphylaxis using national big data in Korea: trends in age-specific prevalence and epinephrine use in 2010–2014. *Allergy Asthma Clin Immunol* 14, 31 (2018). doi.org/10.1186/s13223-018-0251-z
50. Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, Lang R, Fernandez-Rivas M, Cardona V, et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy.* 2014 Oct;69(10):1397-404. doi: 10.1111/all.12475. Epub 2014 Aug 16. PMID: 24989080.
51. Jiang N, Xu W, Xiang L. Age-related differences in characteristics of anaphylaxis in Chinese children from infancy to adolescence. *World Allergy Organ J.* 2021 Nov 18;14(11):100605. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100605. PMID: 34868452; PMCID: PMC8605427.
52. Chen W, Mempel M, Schober W, Behrendt H, Ring J. Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions. *Allergy.* 2008 Nov;63(11):1418-27. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01880. x. PMID: 18925878.
53. Mullins RJ, Clark S, Camargo CA, Jr. Regional variation in epinephrine autoinjector prescriptions in Australia: more evidence for the vitamin D-anaphylaxis hypothesis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103:488-95.
54. Camargo CA Jr, Clark S, Kaplan MS, Lieberman P, Wood RA. Regional differences in EpiPen prescriptions in the United States: the potential role of vitamin D. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Jul;120(1):131-6. doi: 10.1016/j.jaci.2007.03.049. Epub 2007 Jun 7. PMID: 17559916.
55. Hoyos-Bachiloglu R, Morales PS, Cerda J, Talesnik E, González G, Camargo CA Jr, Borzutzky A. Higher latitude and lower solar radiation influence on anaphylaxis in Chilean children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014 Jun;25(4):338-43. doi: 10.1111/pai.12211. Epub 2014 Mar 16. PMID: 24628618; PMCID: PMC4069239.
56. Ma L, Danoff TM, Borish L. Case fatality and population mortality associated with anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Apr;133(4):1075-83. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.029. Epub 2013 Dec 14. PMID: 24332862; PMCID: PMC3972293.

57. Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, Lin R, Campbell DE, Boyle RJ. Fatal Anaphylaxis: Mortality Rate and Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 Sep-Oct;5(5):1169-1178. doi: 10.1016/j.jaip.2017.06.031. PMID: 28888247; PMCID: PMC5589409.
58. Mullins RJ, Wainstein BK, Barnes EH, Liew WK, Campbell DE. Increases in anaphylaxis fatalities in Australia from 1997 to 2013. *Clin Exp Allergy.* 2016 Aug;46(8):1099-110. doi: 10.1111/cea.12748. Epub 2016 May 31. PMID: 27144664.
59. Pouessel G, Tanno LK, Claverie C, Lejeune S, Labreuche J, Dorkenoo A, et al. Fatal anaphylaxis in children in France: Analysis of national data. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018 Feb;29(1):101-104. doi: 10.1111/pai.12828. PMID: 29047172.
60. Perez-Codesido S, Rosado-Ingelmo A, Privitera-Torres M, Pérez Fernández E, Nieto-Nieto A, Gonzalez-Moreno A, et al. Incidence of Fatal Anaphylaxis: A Systematic Review of Observational Studies. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2022 Jul 22;32(4):245-260. doi: 10.18176/jiaci.0693. Epub 2020 Apr 15. PMID: 33856349.
61. Pouessel G, Turner PJ, Worm M, Cardona V, Deschildre A, Beaudouin E, Renaudin JM, Demoly P, Tanno LK. Food-induced fatal anaphylaxis: From epidemiological data to general prevention strategies. *Clin Exp Allergy.* 2018 Dec;48(12):1584-1593. doi: 10.1111/cea.13287. Epub 2018 Nov 26. PMID: 30288817.
62. Mikhail I, Stukus DR, Prince BT. Fatal Anaphylaxis: Epidemiology and Risk Factors. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2021 Apr 7;21(4):28. doi: 10.1007/s11882-021-01006-x. PMID: 33825067.
63. Golden DBK. Anaphylaxis: Recognizing Risk and Targeting Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 Sep-Oct;5(5):1224-1226. doi: 10.1016/j.jaip.2017.06.028. PMID: 28888251.
64. Golden DB. Anaphylaxis to insect stings. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015 May;35(2):287-302. doi: 10.1016/j.iac.2015.01.007. Epub 2015 Mar 6. PMID: 25841552.
65. Stoevesandt J, Sturm GJ, Bonadonna P, Oude Elberink JNG, Trautmann A. Risk factors and indicators of severe systemic insect sting reactions. *Allergy.* 2020 Mar;75(3):535-545. doi: 10.1111/all.13945. Epub 2019 Jul 16. PMID: 31194889.
66. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Mar;127(3):587-93. e1-22. doi: 10.1016/j.jaci.2011.01.038. PMID: 21377030.
67. Tarczoń I, Cichocka-Jarosz E, Knapp A, Kwinta P. The 2020 update on anaphylaxis in paediatric population. *Postepy Dermatol Alergol.* 2022 Feb;39(1):13-19. doi: 10.5114/ada.2021.103327. Epub 2021 Feb 6. PMID: 35369644; PMCID: PMC8953896.
68. Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, Köhli A, Lange L, Spindler T, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Apr;137(4):1128-1137.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2015.11.015. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26806049.
69. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Apr;129(4):906-20. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.001. Epub 2012 Feb 23. PMID: 22365653.
58. Loh W, Tang MLK. The Epidemiology of Food Allergy in the Global Context. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Sep 18;15(9):2043. doi: 10.3390/ijerph15092043. PMID: 30231558; PMCID: PMC6163515.
70. Loh W, Tang MLK. The Epidemiology of Food Allergy in the Global Context. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Sep 18;15(9):2043. doi: 10.3390/ijerph15092043. PMID: 30231558; PMCID: PMC6163515.
71. Leung ASY, Wong GWK, Tang MLK. Food allergy in the developing world. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Jan;141(1):76-78. e1. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.008. Epub 2017 Nov 22. PMID: 29174528.
72. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014 Aug;69(8):992-1007. doi: 10.1111/all.12423. Epub 2014 May 10. PMID: 24816523.
73. Cho H, Kwon JW. Prevalence of anaphylaxis and prescription rates of epinephrine auto-injectors in urban and rural areas of Korea. *Korean J Intern Med.* 2019 May;34(3):643-650. doi: 10.3904/kjim.2018.094. Epub 2018 Oct 26. PMID: 30360025; PMCID: PMC6506728.
74. Jeon YH, Lee S, Ahn K, Lee SY, Kim KW, Kim HH, et al. Food Allergy and Atopic Dermatitis (FAAD) Study Group in the Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease. Infantile Anaphylaxis in Korea: a Multicenter Retrospective Case Study. *J Korean Med Sci.* 2019 Apr 8;34(13): e106. doi: 10.3346/jkms.2019.34. e106. PMID: 30950251; PMCID: PMC6449600.

75. Wood RA, Camargo CA Jr, Lieberman P, Sampson HA, Schwartz LB, Zitt M, et al. Anaphylaxis in America: the prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Feb;133(2):461-7. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.016. Epub 2013 Oct 18. PMID: 24144575.
76. Liew WK, Chiang WC, Goh AE, Lim HH, Chay OM, Chang S, Tan JH, Shih E, Kidon M. Paediatric anaphylaxis in a Singaporean children cohort: changing food allergy triggers over time. *Asia Pac Allergy*. 2013 Jan;3(1):29-34. doi: 10.5415/apallergy.2013.3.1.29. Epub 2013 Jan 30. PMID: 23403810; PMCID: PMC3563018.
77. Nabavi M, Lavavpour M, Arshi S, Bemanian MH, Esmaeilzadeh H, Molatefi R, Rekabi M, Ahmadian J, Eslami N, Shokri S, Darabi K, Sedighi GR, Fallahpour M. Characteristics, Etiology and Treatment of Pediatric and Adult Anaphylaxis in Iran. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2017 Dec;16(6):480-487. PMID: 29338154.
78. Abunada T, Al-Nesf MA, Thalib L, Kurdi R, Khalil S, ElKassem W, et al. Anaphylaxis triggers in a large tertiary care hospital in Qatar: a retrospective study. *World Allergy Organ J*. 2018 Sep 4;11(1):20. doi: 10.1186/s40413-018-0200-9. PMID: 30214658; PMCID: PMC6122634.
79. Irani C, Maaloulou G, Germanos M, Kazma H. Food allergy in Lebanon is sesame seed the "middle eastern" peanut. *World Allergy Organ J*. 2011 Jan;4(1):1-3. doi: 10.1097/WOX.0b013e318204b745. PMID: 23283020; PMCID: PMC3651063.
80. Jeong K, Kim J, Ahn K, Lee SY, Min TK, Pyun BY, et al. Age-Based Causes and Clinical Characteristics of Immediate-Type Food Allergy in Korean Children. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017 Sep;9(5):423-430. doi: 10.4168/aa.2017.9.5.423. PMID: 28677356; PMCID: PMC5500697.
81. Hanschmann T, Francuzik W, Dölle-Bierke S, Hofmeier KS, Grabenhenrich L, Rüeff F, et al. Different phenotypes of drug-induced anaphylaxis-Data from the European Anaphylaxis Registry. *Allergy*. 2023 Jun;78(6):1615-1627. doi: 10.1111/all.15612. Epub 2022 Dec 20. PMID: 36479710.
82. Parrish CP, Kim H. Food-Induced Anaphylaxis: an Update. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018 Jun 14;18(8):41. doi: 10.1007/s11882018-0795-5. PMID: 29904820.
83. Cardinale F, Amato D, Mastrototaro MF, et al. Drug-induced anaphylaxis in children. *Acta Biomed*. 2019 Jan 30;90(3-S):30-35. doi: 10.23750/abm.v90i3-S.8172. PMID: 30830059; PMCID: PMC6502178.
84. D'Onofrio-Silva, A. C., Giavina-Bianchi, P., Kalil, J., & Aun, M. V. (2019). Drug-Induced Anaphylaxis in Children. *Current Treatment Options in Allergy*. doi:10.1007/s40521-019-00209-y
85. Montañez MI, Mayorga C, Bogas G, Barrionuevo E, Fernandez-Santamaria R, Martin-Serrano A, et al. Epidemiology, Mechanisms, and Diagnosis of Drug-Induced Anaphylaxis. *Front Immunol*. 2017 May 29; 8:614. doi: 10.3389/fimmu.2017.00614. PMID: 28611774; PMCID: PMC5446992.
86. Regateiro FS, Marques ML, Gomes ER. Drug-Induced Anaphylaxis: An Update on Epidemiology and Risk Factors. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(7):481-487. doi: 10.1159/000507445. Epub 2020 May 12. PMID: 32396909.
87. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Kalil J. Drug-induced anaphylaxis: is it an epidemic? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018 Feb;18(1):59-65. doi: 10.1097/ACI.0000000000000411. PMID: 29135486.
88. Atanaskovic-Markovic M, Gomes E, Cernadas JR, du Toit G, Kidon M, Kuyucu S, et al. Diagnosis and management of drug-induced anaphylaxis in children: An EAACI position paper. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019 May;30(3):269-276. doi: 10.1111/pai.13034. PMID: 30734362.
89. Bilò BM, Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008 Aug;8(4):330-7. doi: 10.1097/ACI.0b013e32830638c5. PMID: 18596590.
90. Jennings A, Duggan E, Perry IJ, Hourihane JO. Epidemiology of allergic reactions to hymenoptera stings in Irish school children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010 Dec;21(8):1166-70. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01054.x. PMID: 20408970.
91. Bilò MB, Pravettoni V, Bignardi D, Bonadonna P, Mauro M, Novembre E, et al. Hymenoptera Venom Allergy: Management of Children and Adults in Clinical Practice. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29(3):180-205. doi: 10.18176/jiaci.0310. Epub 2018 Sep 5. PMID: 30183660.
92. Carter, M. C., Akin, C., Castells, M. C., Scott, E. P., & Lieberman, P. (2019). Idiopathic anaphylaxis yardstick: Practical recommendations for clinical practice. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. doi: 10.1016/j.anai.2019.08.024
93. Mendez A, Pelz BJ. Idiopathic Anaphylaxis: A Diagnosis of Exclusion. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2021 Sep 13; 12:21526567211041925. doi: 10.1177/21526567211041925. PMID: 34540335; PMCID: PMC8444276.

94. Greenberger PA, Lieberman P. Idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014 May-Jun;2(3):243-50; quiz 251. doi: 10.1016/j.jaip.2014.02.012. Epub 2014 Apr 6. PMID: 24811012.
95. Fenny N, Grammer LC. Idiopathic anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015 May;35(2):349-62. doi: 10.1016/j.iac.2015.01.004. Epub 2015 Mar 6. PMID: 25841556.
96. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy.* 2008 Feb;63(2):226-32. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01569.x. PMID: 18186813.
97. Burrows AG, Ellis AK. Idiopathic anaphylaxis: Diagnosis and management. *Allergy Asthma Proc.* 2021 Nov 1;42(6):481-488. doi: 10.2500/aap.2021.42.210081. PMID: 34871155.
98. Feldweg AM. Exercise-induced anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015 May;35(2):261-75. doi: 10.1016/j.iac.2015.01.005. Epub 2015 Feb 28. PMID: 25841550.
99. Giannetti MP. Exercise-Induced Anaphylaxis: Literature Review and Recent Updates. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018 Oct 26;18(12):72. doi: 10.1007/s11882-018-0830-6. PMID: 30367321.
100. Christensen MJ, Eller E, Kjaer HF, Broesby-Olsen S, Mortz CG, Bindslev-Jensen C. Exercise-induced anaphylaxis: causes, consequences, and management recommendations. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019 Mar;15(3):265-273. doi: 10.1080/1744666X.2019.1562904. Epub 2019 Jan 9. PMID: 30601082.
101. Benito-Garcia F, Ansotegui IJ, Morais-Almeida M. Diagnosis and prevention of food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019 Aug;15(8):849-856. doi: 10.1080/1744666X.2019.1642747. Epub 2019 Jul 15. PMID: 31305164.
102. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 May;113(5):832-6. doi: 10.1016/j.jaci.2003.12.591. PMID: 15131563.
103. Simons FE. 9. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Feb;121(2 Suppl): S402-7; quiz S420. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.061. PMID: 18241691.
104. Williams KW, Sharma HP. Anaphylaxis and urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015 Feb;35(1):199-219. doi:10.1016/j.iac.2014.09.010. Epub 2014 Nov 21. PMID: 25459585.
105. Simons FER, Arduzzo LR, Bilò MB, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3), 587–593.e22. doi: 10.1016/j.jaci.2011.01.038. PMID: 21377030.
106. Γερμενής Α, Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, Ιατρική Ανοσολογία, Εκδόσεις Παπαζήση 2000;13: 221
107. Maddur MS, Bayry J. B cells drive Th2 responses by instructing human dendritic cell maturation. *Oncoimmunology.* 2015 Feb 3;4(5): e1005508. doi: 10.1080/2162402X.2015.1005508. PMID: 26155405; PMCID: PMC4485718.
108. Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ. The pathophysiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Aug;140(2):335-348. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.003. PMID: 28780941; PMCID: PMC5657389.
109. Peavy RD, Metcalfe DD. Understanding the mechanisms of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008 Aug;8(4):310-5. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283036a90. PMID: 18596587; PMCID: PMC2683407.
110. Greenberger PA, Ditto AM. Chapter 24: Anaphylaxis. *Allergy Asthma Proc.* 2012 May-Jun;33 Suppl 1:80-83. doi:10.2500/aap.2012.33.3557. PMID: 22794697.
111. Παπαϊωάννου Δ, Αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου I, Ανοσία 2008;4, συμπληρωματικό τεύχος
112. Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science.* 2001 Nov 30;294(5548):1871-5. doi:10.1126/science.294.5548.1871. PMID: 11729303.
113. Miller SB. Prostaglandins in health and disease: an overview. *Semin Arthritis Rheum.* 2006 Aug;36(1):37-49. doi: 10.1016/j.semarthrit.2006.03.005. Epub 2006 Jul 3. PMID: 16887467.
114. Khanapure SP, Garvey DS, Janero DR, Letts LG. Eicosanoids in inflammation: biosynthesis, pharmacology, and therapeutic frontiers. *Curr Top Med Chem.* 2007;7(3):311-40. doi: 10.2174/156802607779941314. PMID: 17305573.
115. Murakami M, Masuda S, Shimbara S, Bezzine S, Lazdunski M, Lambeau G, et al. Cellular arachidonate-releasing function of novel classes of secretory phospholipase A2s (groups III and XII). *J Biol Chem.* 2003 Mar 21;278(12):10657-67. doi: 10.1074/jbc.M211325200. Epub 2003 Jan 8. PMID: 12522102.
116. Khan BQ, Kemp SF. Pathophysiology of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011 Aug;11(4):319-25. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283481ab6. PMID: 21659865.

117. Ben-Shoshan M, Clarke AE. Anaphylaxis: past, present and future. *Allergy*. 2011 Jan;66(1):1-14. doi: 10.1111/j.13989995.2010.02422. x. PMID: 20560905.
118. Brown SG. The pathophysiology of shock in anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007 May;27(2):165-75, v. doi: 10.1016/j.iac.2007.03.003. PMID: 17493496.
119. Brown SG, Stone SF, Fatovich DM, Burrows SA, Holdgate A, Celenza A, et al. Anaphylaxis: clinical patterns, mediator release, and severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Nov;132(5):1141-1149.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2013.06.015. Epub 2013 Aug 1. PMID: 23915715.
120. Ogawa Y, Grant JA. Mediators of anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007 May;27(2):249-60, vii. doi: 10.1016/j.iac.2007.03.013. PMID: 17493501.
121. Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation. *Nature*. 2008 Jul 24;454(7203):445-54. doi: 10.1038/nature07204. PMID: 18650915; PMCID: PMC3573758.
122. Pradaliere A. Late-phase reaction in asthma: basic mechanisms. *Int Arch Allergy Immunol*. 1993;101(3):322-5. doi:10.1159/000236471. PMID: 8324396.
123. González-de-Olano D, Álvarez-Twose I. Mast Cells as Key Players in Allergy and Inflammation. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018 Dec;28(6):365-378. doi: 10.18176/jiaci.0327. PMID: 30530385.
124. Jimenez-Rodriguez TW, Garcia-Neuer M, Alenazy LA, Castells M. Anaphylaxis in the 21st century: phenotypes, endotypes, and biomarkers. *J Asthma Allergy*. 2018 Jun 20; 11:121-142. doi: 10.2147/JAA.S159411. PMID: 29950872; PMCID: PMC6016596
125. Finkelman FD, Khodoun MV, Strait R. Human IgE-independent systemic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jun;137(6):1674-1680. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.015. Epub 2016 Apr 26. PMID: 27130857; PMCID: PMC7607869.
126. Muñoz-Cano R, Picado C, Valero A, Bartra J. Mechanisms of Anaphylaxis Beyond IgE. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(2):73-82; quiz 2p following 83. doi: 10.18176/jiaci.0046. PMID: 27164622.
127. Finkelman FD. Anaphylaxis: lessons from mouse models. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Sep;120(3):506-15; quiz 516-7. doi: 10.1016/j.jaci.2007.07.033. PMID: 17765751.
128. Strait RT, Morris SC, Yang M, Qu XW, Finkelman FD. Pathways of anaphylaxis in the mouse. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Apr;109(4):658-68. doi: 10.1067/mai.2002.123302. PMID: 11941316.
129. Tsujimura Y, Obata K, Mukai K, Shindou H, Yoshida M, Nishikado H, et al. Basophils play a pivotal role in immunoglobulin-G-mediated but not immunoglobulin-E-mediated systemic anaphylaxis. *Immunity*. 2008 Apr;28(4):581-9. doi: 10.1016/j.immuni.2008.02.008. Epub 2008 Mar 13. PMID: 18342553.
130. Szebeni J. Hypersensitivity reactions to radiocontrast media: the role of complement activation. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2004 Jan;4(1):25-30. doi: 10.1007/s11882-004-0038-9. PMID: 14680617.
131. Kishimoto TK, Viswanathan K, Ganguly T, Elankumaran S, Smith S, Pelzer K, et al. Contaminated heparin associated with adverse clinical events and activation of the contact system. *N Engl J Med*. 2008 Jun 5;358(23):2457-67. doi:10.1056/NEJMoa0803200. Epub 2008 Apr 23 Erratum in: *N Engl J Med*. 2010 Mar 18;362(11):1056. PMID: 18434646; PMCID: PMC3778681.
132. Muñoz-Cano R, Pascal M, Araujo G, Goikoetxea MJ, Valero AL, Picado C, et al. Cofactors, and Augmenting Factors Involved in Anaphylaxis. *Front Immunol*. 2017 Sep 26; 8:1193. doi: 10.3389/fimmu.2017.01193. PMID: 29018449; PMCID: PMC5623009.
133. Guilarte M, Sala-Cunill A, Luengo O, Labrador-Horrillo M, Cardona V. The mast Cell, Contact, and Coagulation System Connection in Anaphylaxis. *Front Immunol*. 2017 Jul 26; 8:846. doi: 10.3389/fimmu.2017.00846. PMID: 28798744; PMCID: PMC5526842.
134. Subramanian H, Gupta K, Ali H. Roles of MAS-related G protein coupled receptor-X2 (MRGPRX2) on mast cell mediated host defense, pseudoallergic drug reactions and chronic inflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol*. (2016) 138:700–10.
135. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*. 2008 Feb;63(2):226-32. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01569. x. PMID: 18186813.
136. Commings SP, Satinover SM, Hosen J, Mozena J, Borish L, Lewis BD, et al. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Feb;123(2):426-33. doi: 10.1016/j.jaci.2008.10.052. Epub 2008 Dec 13. PMID: 19070355; PMCID: PMC3324851.
137. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med*. 2015 Feb 26;372(9):793-5. doi:10.1056/NEJMp1500523. Epub 2015 Jan 30. PMID: 25635347; PMCID: PMC5101938.

138. Muraro A, Lemanske RF Jr, Castells M, Torres MJ, Khan D, Simon HU, et al. Precision medicine in allergic disease-food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy*. 2017 Jul;72(7):1006-1021. doi: 10.1111/all.13132. Epub 2017 Apr 12. PMID: 28122115.
139. Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Aug;140(2):321-333. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.012. PMID: 28780940.
140. Isabwe GAC, Garcia Neuer M, de Las Vecillas Sanchez L, Lynch DM, Marquis K, Castells M. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jul;142(1):159-170.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.018. Epub 2018 Mar 5. PMID: 29518427.
141. Niggemann B, Beyer K. Factors augmenting allergic reactions. *Allergy*. 2014 Dec;69(12):1582-7. doi: 10.1111/all.12532. PMID: 25306896.
142. Worm M, Francuzik W, Renaudin JM, et al. Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: An analysis of data from The European Anaphylaxis Registry. *Allergy*. 2018 Jun;73(6):1322-1330. doi: 10.1111/all.13380.
143. Muñoz-Cano R, Pascal M, Araujo G, et al. Mechanisms, Cofactors, and Augmenting Factors Involved in Anaphylaxis. *Front Immunol*. 2017 Sep 26; 8:1193. doi: 10.3389/fimmu.2017.01193.
144. Wölbing F, Fischer J, Köberle M, et al. About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis. *Allergy* (2013) 68:1085–92. doi:10.1111/all.12193
145. Poziomkowska-Gęsicka I, Kostrzevska M, Kurek M. Comorbidities and Cofactors of Anaphylaxis in Patients with Moderate to Severe Anaphylaxis. Analysis of Data from the Anaphylaxis Registry for West Pomerania Province, Poland. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jan 5;18(1):333. doi: 10.3390/ijerph18010333.
146. Turner PJ, Baumert JL, Beyer K, Boyle RJ, Chan CH, Clark AT, et al. Can we identify patients at risk of life-threatening allergic reactions to food? *Allergy*. 2016 Sep;71(9):1241-55. doi: 10.1111/all.12924. Epub 2016 Jun 1. PMID: 27138061.
147. Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, Oppenheimer J, Bernstein D, Bernstein J, et al. Anaphylaxis--a practice parameter update 2015. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015 Nov;115(5): 341-84.doi: 10.1016/j.anai.2015.07.019. PMID: 26505932.
148. Simons FE. Anaphylaxis in infants: can recognition and management be improved? *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Sep;120(3):537-40. doi: 10.1016/j.jaci.2007.06.025. PMID: 17765754.
149. Cardona V, Luengo O, Garriga T, Labrador-Horrillo M, Sala-Cunill A, Izquierdo A, Soto L, Guilarte M. Co-factorenanced food allergy. *Allergy*. 2012 Oct;67(10): 1316-8.doi:10.1111/j.1398-9995.2012.02877. x. Epub 2012 Jul 30. PMID: 22845005.
150. Schuch A, Brockow K. Mastocytosis and Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017 Feb;37(1):153-164. doi: 10.1016/j.iac.2016.08.017. Epub 2016 Oct 28. PMID: 27886904.
151. Dua S, Ruiz-Garcia M, Bond S, Durham SR, Kimber I, Mills C, et al. Effect of sleep deprivation and exercise on reaction threshold in adults with peanut allergy: A randomized controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Dec;144(6):1584-1594.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.038. Epub 2019 Jul 15. PMID: 31319102; PMCID: PMC6904229.
152. Nassiri M, Babina M, Dölle S, Edenharter G, Ruëff F, Worm M. Ramipril and metoprolol intake aggravate human and murine anaphylaxis: evidence for direct mast cell priming. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Feb;135(2):491-9. doi: 10.1016/j.jaci.2014.09.004. Epub 2014 Oct 16. PMID: 25441633.
153. Pumphrey RSH. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1144 1150
154. Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Feb;125(2 Suppl 2): S161-81. doi: 10.1016/j.jaci.2009.12.981. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Oct;126(4):885. PMID: 20176258.
155. Worm M, Edenharter G, Ruëff F, Scherer K, Pöhler C, Mahler V, Treudler R, Lang R, Nemat K, Koehli A, Niggemann B, Hompes S. Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy*. 2012 May;67(5):691-8. doi: 10.1111/j.13989995.2012.02795. x. Epub 2012 Feb 16. PMID: 22335765.
156. Rudders SA, Banerji A, Clark S, Camargo CA Jr. Age-related differences in the clinical presentation of food-induced anaphylaxis. *J Pediatr*. 2011 Feb;158(2):326-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.10.017. Epub 2010 Nov 20. PMID: 21094954; PMCID: PMC3022088.

157. Simons FE, Sampson HA. Anaphylaxis: Unique aspects of clinical diagnosis and management in infants (birth to age 2 years). *J Allergy Clin Immunol*. 2015 May;135(5):1125-31. doi: 10.1016/j.jaci.2014.09.014. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25441636.
158. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Mar;125(3):569-74. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.060. Epub 2010 Feb 7. PMID: 20144472.
159. Cox LS, Sanchez-Borges M, Lockey RF. World Allergy Organization Systemic Allergic Reaction Grading System: Is a Modification? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Jan-Feb;5(1):58-62. doi: 10.1016/j.jaip.2016.11.009. PMID: 28065342.
160. Kim TH, Yoon SH, Hong H, Kang HR, Cho SH, Lee SY. Duration of Observation for Detecting a Biphasic Reaction in Anaphylaxis: A Meta-Analysis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;179(1):31-36. doi: 10.1159/000496092. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30763927.
161. Lieberman P. Biphasic anaphylactic reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005 Sep;95(3):217-26; quiz 226, 258. doi:10.1016/S1081-1206(10)61217-3. PMID: 16200811.
162. Lee S, Bellolio MF, Hess EP, Erwin P, Murad MH, Campbell RL. Time of Onset and Predictors of Biphasic Anaphylactic Reactions: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015 May-Jun;3(3):408-16. doi: 10.1016/j.jaip.2014.12.010. Epub 2015 Feb 11. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024 Mar;12(3):808. PMID: 25680923.
163. Lee S, Peterson A, Lohse CM, Hess EP, Campbell RL. Further Evaluation of Factors That May Predict Biphasic Reactions in Emergency Department Anaphylaxis Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Sep-Oct;5(5):1295-1301. doi: 10.1016/j.jaip.2017.07.020. PMID: 28888253.
164. Rohacek M, Edenhofer H, Bircher A, Bingisser R. Biphasic anaphylactic reactions: occurrence and mortality. *Allergy*. 2014 Jun;69(6):791-7. doi: 10.1111/all.12404. Epub 2014 Apr 12. PMID: 24725226.
165. Alqurashi, Waleed; Ellis, Anne K. (2017). Do Corticosteroids Prevent Biphasic Anaphylaxis? *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 5(5), 1194–1205. doi: 10.1016/j.jaip.2017.05.022
166. Kraft M, Scherer Hofmeier K, Ruëff F, Pföhler C, Renaudin JM, Bilò MB, Tet al. Risk Factors and Characteristics of Biphasic Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Nov-Dec;8(10):3388-3395.e6. doi: 10.1016/j.jaip.2020.07.036. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32763470.
167. Resuscitation Council UK. Emergency treatment of anaphylaxis: Guidelines for healthcare providers, RCUK(2021 www.resus.org.uk/library/additional-guidance/guidance-anaphylaxis/emergency-treatment [Accessed on 13 February 2022]).
168. Patel N, Chong KW, Yip AYG, Ierodiakonou D, Bartra J, Boyle RJ, Turner PJ. Use of multiple epinephrine doses in anaphylaxis: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Nov;148(5):1307-1315. doi: 10.1016/j.jaci.2021.03.042. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33862009; PMCID: PMC8588837.
169. Dodd A, Hughes A, Sargant N, Whyte AF, Soar J, Turner PJ. Evidence updates for the treatment of anaphylaxis. *Resuscitation*. 2021 Apr 23; 163:86-96. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.04.010. Epub ahead of print. PMID: 33895231; PMCID: PMC8139870.
170. Francuzik W, Dölle-Bierke S, Knop M, Scherer Hofmeier K, Cichočka-Jarosz E, García BE, et al. Refractory Anaphylaxis: Data from the European Anaphylaxis Registry. *Front Immunol*. 2019 Oct 18; 10:2482. doi: 10.3389/fimmu.2019.02482. PMID: 31749797; PMCID: PMC6842952
171. Sargant N, Dodd A, Hughes A, Whyte AF, Soar J, Turner PJ. Refractory anaphylaxis: Treatment algorithm. *Allergy*. 2021 May;76(5):1595-1597. doi: 10.1111/all.14780. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33594699.
172. Dribin TE, Sampson HA, Camargo CA Jr, Brousseau DC, Spergel JM, Neuman MI, et al. Persistent, refractory, and biphasic anaphylaxis: A multidisciplinary Delphi study. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Nov;146(5):1089-1096. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.015. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32853640; PMCID: PMC8006564.
173. Beck SC, Wilding T, Buka RJ, Baretto RL, Huissoon AP, Krishna MT. Biomarkers in Human Anaphylaxis: A Critical Appraisal of Current Evidence and Perspectives. *Front Immunol*. 2019 Apr 5; 10:494. doi: 10.3389/fimmu.2019.00494. PMID: 31024519; PMCID: PMC6459955.
174. Waterfield T, Dyer E, Wilson K, Boyle RJ. How to interpret mast cell tests. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2016 Oct;101(5):246-51. doi: 10.1136/archdischild-2015-309887. Epub 2016 Jun 20. PMID: 27325614.

175. Vitte J. Human mast cell tryptase in biology and medicine. *Mol Immunol*. 2015 Jan;63(1):18-24. doi: 10.1016/j.molimm.2014.04.001. Epub 2014 May 3. PMID: 24793463.
176. Sala-Cunill A, Guilarte M, Cardona V. Phenotypes, endotypes and biomarkers in anaphylaxis: current insights. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018 Oct;18(5):370-376. doi: 10.1097/ACI.0000000000000472. PMID: 30048251.
177. Sala-Cunill A, Cardona V. Biomarkers of anaphylaxis, beyond tryptase. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015 Aug;15(4):329-36. doi: 10.1097/ACI.0000000000000184. PMID: 26110683.
178. Buka RJ, Knibb RC, Crossman RJ, Melchior CL, Huissoon AP, Hackett S, Dorrian S, Cooke MW, Krishna MT. Anaphylaxis and Clinical Utility of Real-World Measurement of Acute Serum Tryptase in UK Emergency Departments. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Sep-Oct;5(5):1280-1287.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2017.06.021. PMID: 28888252.
179. Pampura A, Esakova N, Zimin S, Filippova E. Anaphylaxis biomarkers: present and future. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2024 Nov;56(6):243-251. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.350. Epub 2024 Jun 26. PMID: 38919142.
180. Aniceto V, Dias MM, Melo JML, Trevisan-Neto O, Aragon DC, Maia LSM, et al. Serum Baseline Tryptase Level as a Marker for the Severity of Anaphylaxis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;179(3):201-208. doi: 10.1159/000497235. Epub 2019 Mar 20. PMID: 30893687.
181. Valent P, Bonadonna P, Hartmann K, Broesby-Olsen S, Brockow K, Butterfield JH, et al. Why the 20% + 2 Tryptase Formula Is a Diagnostic Gold Standard for Severe Systemic Mast Cell Activation and Mast Cell Activation Syndrome. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;180(1):44-51. doi: 10.1159/000501079. Epub 2019 Jun 28. PMID: 31256161; PMCID: PMC7115850.
182. Lee HJ. Recent advances in diagnosis and therapy in systemic mastocytosis. *Blood Res*. 2023 Apr 30;58(S1):96-108. doi: 10.5045/br.2023.2023024. PMID: 37105564; PMCID: PMC10133845.
183. Greiner G, Sprinzel B, Górska A, Ratzinger F, Gurbisz M, Witzeneder N, et al. Hereditary α tryptasemia is a valid genetic biomarker for severe mediator-related symptoms in mastocytosis. *Blood*. 2021 Jan 14;137(2):238-247. doi:10.1182/blood.2020006157. PMID: 32777817; PMCID: PMC7116780.
184. Sala-Cunill A, Cardona V, Labrador-Horrillo M, Luengo O, Estes O, Garriga T, Vicario M, Guilarte M. Usefulness and limitations of sequential serum tryptase for the diagnosis of anaphylaxis in 102 patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;160(2):1929. doi: 10.1159/000339749. Epub 2012 Sep 25. PMID: 23018683.
185. Galvan-Blasco P, Gil-Serrano J, Sala-Cunill A. New Biomarkers in Anaphylaxis (Beyond Tryptase). *Curr Treat Options Allergy*. 2022;9(4):303-322. doi: 10.1007/s40521-022-00326-1. Epub 2022 Nov 28. PMID: 36467524; PMCID: PMC9702867.
186. Vadas P, Gold M, Perelman B, Liss GM, Lack G, Blyth T, et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med*. 2008 Jan 3;358(1):28-35. doi: 10.1056/NEJMoa070030. PMID: 18172172.
187. Stone SF, Cotterell C, Isbister GK, Holdgate A, Brown SG; Emergency Department Anaphylaxis Investigators. Elevated serum cytokines during human anaphylaxis: Identification of potential mediators of acute allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Oct;124(4):786-92. e4. doi: 10.1016/j.jaci.2009.07.055. Epub 2009 Sep 19. PMID: 19767073.
188. Hogan AD, Schwartz LB. Markers of mast cell degranulation. *Methods*. 1997 Sep;13(1):43-52. doi: 10.1006/meth.1997.0494. PMID: 9281467.
189. LoVerde D, Iweala OI, Eginli A, Krishnaswamy G. Anaphylaxis. *Chest*. 2018 Feb;153(2):528-543. doi: 10.1016/J.Chest.2017.07.033. Epub 2017 Aug 8. PMID: 28800865; PMCID: PMC6026262.
190. Dass C, Eyck PT, Ballas Z, Lee S. Characterization of serum biomarkers during anaphylaxis in emergency department patients. *The Journal of Allergy and Clinical immunology. In Practice*. 2020 Oct;8(9):3213-3215.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.05.010. PMID: 32442536; PMCID: PMC7757750.
191. Pravettoni V, Piantanida M, Primavesi L, Forti S, Pastorello EA. Basal platelet-activating factor acetylhydrolase: prognostic marker of severe Hymenoptera venom anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Apr;133(4):1218-20. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.033. Epub 2013 Dec 13. PMID: 24332861.
192. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:391.

193. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2011; 4:13.
194. Brown SGA, Kemp S, Lieberman PL. Anaphylaxis. In: Middleton's allergy: Principles and practice, 7th ed, Adkinson NF Jr, Bochner BS, Burks A, et al (Eds), Mosby, St. Louis 2014. p.1237.
195. Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Apr;119(4):1018-9. doi: 10.1016/j.jaci.2007.01.021. Epub 2007 Mar 8. PMID: 17349682.
196. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Apr;119(4):1016-8. doi: 10.1016/j.jaci.2006.12.622. Epub 2007 Feb 15. PMID: 17306354.
197. Liu X, Lee S, Lohse CM, Hardy CT, Campbell RL. Biphasic Reactions in Emergency Department Anaphylaxis Patients: A Prospective Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Apr;8(4):1230-1238. doi: 10.1016/j.jaip.2019.10.027. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31704438.
198. Simons FER, Simons KJ. Epinephrine (adrenaline) in anaphylaxis. *Chem Immunol Allergy*. 2010; 95:211-222. doi: 10.1159/000315954. Epub 2010 Jun 1. PMID: 20519893.
199. Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Nov;108(5):871-3. doi: 10.1067/mai.2001.119409. PMID: 11692118.
200. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann P, Halken S, Lack G, et al. EAACI Task Force on Anaphylaxis in Children. *Allergy* 2007; 62: 857-871.
201. Campbell RL, Bellolio MF, Knutson BD, Bellamkonda VR, Fedko MG, Nestler DM, Hess EP. Epinephrine in anaphylaxis: higher risk of cardiovascular complications and overdose after administration of intravenous bolus epinephrine compared with intramuscular epinephrine. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015 Jan-Feb;3(1):76-80. doi: 10.1016/j.jaip.2014.06.007. Epub 2014 Aug 29. PMID: 25577622.
202. Brown SG. Cardiovascular aspects of anaphylaxis: implications for treatment and diagnosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005 Aug;5(4):359-64. doi: 10.1097/01.all.0000174158.78626.35. PMID: 15985820.
203. Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK, Oppenheimer J, Bernstein JA, Campbell RL, et al. Anaphylaxis-a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Apr;145(4):1082-1123. doi: 10.1016/j.jaci.2020.01.017. Epub 2020 Jan 28. PMID: 32001253.
204. Working Group of the Resuscitation Council (UK). Emergency treatment of anaphylactic reactions. Guidelines for healthcare providers, January 2008 Annotated with links to NICE guidance July 2012, Review Date: 2013, www.resus.org.uk
205. Pollack CV Jr. Utility of glucagon in the emergency department. *J Emerg Med*. 1993 Mar-Apr;11(2):195-205. doi:10.1016/0736-4679(93)90519-d. PMID: 8099364.
206. Thomas M, Crawford I. Best evidence topic report. Glucagon infusion in refractory anaphylactic shock in patients on betablockers. *Emerg Med J*. 2005 Apr;22(4):272-3. doi: 10.1136/emj.2005.023507. PMID: 15788828; PMCID: PMC1726748.
207. Simons KJ, Simons FE. Epinephrine and its use in anaphylaxis: current issues. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010 Aug;10(4):354-61. doi: 10.1097/ACI.0b013e32833bc670. PMID: 20543673.
208. McLean-Tooke AP, Bethune CA, Fay AC, Spickett GP. Adrenaline in the treatment of anaphylaxis: what is the evidence? *BMJ*. 2003 Dec 6;327(7427):1332-5. doi: 10.1136/bmj.327.7427.1332. PMID: 14656845; PMCID: PMC286326.
209. Kemp SF, Lockey RF, Simons FE; World Allergy Organization and the Committee on Epinephrine in Anaphylaxis. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization. *Allergy*. 2008 Aug;63(8):1061-70. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01733.x. PMID: 18691308.
210. Brown SG, Blackman KE, Stenlake V, Heddle RJ. Insect sting anaphylaxis; prospective evaluation of treatment with intravenous adrenaline and volume resuscitation. *Emerg Med J*. 2004 Mar;21(2):149-54. doi: 10.1136/emj.2003.009449. PMID: 14988337; PMCID: PMC1726302.
211. Scranton SE, Gonzalez EG, Waibel KH. Incidence and characteristics of biphasic reactions after allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Feb;123(2):493-8. doi: 10.1016/j.jaci.2008.10.026. Epub 2008 Dec 6. PMID: 19064282.

212. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, Tanno LK, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J.* 2015 Oct 28;8(1):32. doi: 10.1186/s40413-015-0080-1. PMID: 26525001; PMCID: PMC4625730.
213. Nurmatov UB, Rhatigan E, Simons FE, Sheikh A. H2-antihistamines for the treatment of anaphylaxis with and without shock: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014 Feb;112(2):126-31. doi: 10.1016/j.anai.2013.11.010. Epub 2013 Dec 5. PMID: 24468252.
214. Fineman SM. Optimal treatment of anaphylaxis: antihistamines versus epinephrine. *Postgrad Med.* 2014 Jul;126(4): 73-81. doi: 10.3810/pgm.2014.07.2785. PMID: 25141245.
215. Simons FE. Pharmacologic treatment of anaphylaxis: can the evidence base be strengthened? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010 Aug;10(4):384-93. doi: 10.1097/ACI.0b013e32833c2038. PMID: 20585241.
216. Jáuregui I, Ferrer M, Montoro J, Dávila I, Bartra J, del Cuvillo A, Mullol J, Sastre J, Valero A. Antihistamines in the treatment of chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007;17 Suppl 2:41-52. PMID: 18228682.
217. Zilberstein J, McCurdy MT, Winters ME. Anaphylaxis. *J Emerg Med.* 2014 Aug;47(2):182-7. doi: 10.1016/j.jemermed.2014.04.018. Epub 2014 Jun 2. PMID: 24881890.
218. Simons FE, Silver NA, Gu X, Simons KJ. Skin concentrations of H1 -receptor antagonists. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(3):526–530.
219. Simons FE, Silver NA, Gu X, Simons KJ. Clinical pharmacology of H1 -antihistamines in the skin. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110(5):777–783
220. Brown JC, Simons E, Rudders SA. Epinephrine in the Management of Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Apr;8(4):1186-1195. doi: 10.1016/j.jaip.2019.12.015. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Jan;9(1):604. PMID: 32276687.
221. Auth RD, Zheng T, Berk J. Things We Do for No Reason™: Routine use of corticosteroids for the treatment of anaphylaxis. *J Hosp Med.* 2022 Mar;17(3):211-214. doi: 10.12788/jhm.3665. PMID: 34730496.
222. Liyanage CK, Galappaththy P, Seneviratne SL. Corticosteroids in management of anaphylaxis; a systematic review of evidence. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2017 Sep;49(5):196-207. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.15. PMID: 28884986.
223. Campbell DE. Anaphylaxis Management: Time to Re-Evaluate the Role of Corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Sep-Oct;7(7):2239-2240. doi: 10.1016/j.jaip.2019.07.005. PMID: 31495429.
224. Gabrielli S, Clarke A, Morris J, Eisman H, Gravel J, Enarson P, et al. Evaluation of Prehospital Management in a Canadian Emergency Department Anaphylaxis Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Sep-Oct;7(7):2232-2238.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2019.04.018. Epub 2019 Apr 26. PMID: 31035000.
225. Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy.* 2022 Feb;77(2):357-377. doi: 10.1111/all.15032. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34343358.
226. Dreborg S, Walter G, Kim H. International recommendations on epinephrine auto-injector doses often differ from standard weight-based guidance: a review and clinical proposals. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2022 Dec 5;18(1):102. doi: 10.1186/s13223022-00736-5. PMID: 36471385; PMCID: PMC9724388.
227. Campbell RL, Park MA, Kueber MA Jr, Lee S, Hagan JB. Outcomes of allergy/immunology follow-up after an emergency department evaluation for anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015 Jan-Feb;3(1):88-93. doi: 10.1016/j.jaip.2014.07.011. Epub 2014 Sep 22. PMID: 25577624.
228. Ben-Shoshan M, Clarke AE. Anaphylaxis: past, present and future. *Allergy.* 2011 Jan;66(1):1-14. doi: 10.1111/j.13989995.2010.02422. x. PMID: 20560905.
229. Serbes M, Sasihuseyinoglu AS, Ozcan D, Ufuk Altıntas D. Clinical features of anaphylaxis in children. *Allergy Asthma Proc.* 2022 Jan 1;43(1):50-56. doi: 10.2500/aap.2022.43.210089. PMID: 34983711.
230. Gaspar Â, Santos N, Faria E, Pereira AM, Gomes E, Câmara R, et al. Portuguese Society of Allergology and Clinical Immunology (SPAIC) Anaphylaxis Interest Group. Anaphylaxis in children and adolescents: The Portuguese Anaphylaxis Registry. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021 Aug;32(6):1278-1286. doi: 10.1111/pai.13511. Epub 2021 Apr 18. PMID: 33774834.
231. Gawryjółek J, Krogulska A. Food-induced anaphylaxis in children up to 3-years-old preliminary study. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2021 May 1;49(3):56-64. doi: 10.15586/aei. v49i3.77. PMID: 33938189.

232. Civelek E, Erkoçoğlu M, Akan A, Özcan C, Kaya A, Vezir E, Giniş T, Azkur D, Toyran M, Tokaç M, Kocabaş CN. The Etiology and Clinical Features of Anaphylaxis in a developing country: A nationwide survey in Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2017 Dec;35(4):212-219. doi:10.12932/AP0752. PMID: 27543730.
233. Jeong K, Ye YM, Kim SH, Kim KW, Kim JH, Kwon JW, et al. A multicenter anaphylaxis registry in Korea: Clinical characteristics and acute treatment details from infants to older adults. *World Allergy Organ J.* 2020 Aug 11;13(8):100449. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100449. PMID: 32817782; PMCID: PMC7426446.
234. Orhan F, Canitez Y, Bakirtas A, Yilmaz O, Boz AB, Can D, et al. Anaphylaxis in Turkish children: a multi-centre, retrospective, case study. *Clin Exp Allergy.* 2011 Dec;41(12):1767-76. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03859.x. Epub 2011 Sep 21. PMID: 22092675.
235. Hoffer V, Scheuerman O, Marcus N, Levy Y, Segal N, Lagovsky I, et al. Anaphylaxis in Israel: experience with 92 hospitalized children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011 Mar;22(2):172-7. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.00990.x. PMID: 20536784.
236. Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, Oppenheimer J, Bernstein D, Bernstein J, et al. Anaphylaxis--a practice parameter update 2015. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015 Nov;115(5):341-84. doi: 10.1016/j.anai.2015.07.019. PMID: 26505932
237. Ravn NH, Halling AS, Berkowitz AG, Rinnov MR, Silverberg JI, Egeberg A, et al. How does parental history of atopic disease predict the risk of atopic dermatitis in a child? A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Apr;145(4):1182-1193. doi: 10.1016/j.jaci.2019.12.899. Epub 2019 Dec 28. PMID: 31887393.
238. Futamura M, Hiramitsu Y, Kamioka N, Yamaguchi C, Umemura H, Nakanishi R, et al. Prevalence of infantile wheezing and eczema in a metropolitan city in Japan: A complete census survey. *PLoS One.* 2022 May 5;17(5):e0268092. doi: 10.1371/journal.pone.0268092. PMID: 35511893; PMCID: PMC9070868.
239. Nogic C, Belousoff J, Krieser D. The diagnosis and management of children presenting with anaphylaxis to a metropolitan emergency department: A 2-year retrospective case series. *J Paediatr Child Health.* 2016 May;52(5):487-92. doi: 10.1111/jpc.13173. PMID: 27329902.
240. Greenhawt M, Gupta RS, Meadows JA, et al. Guiding principles for the recognition, diagnosis, and management of infants with anaphylaxis: an expert panel consensus. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7:1148-1156.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2018.10.052
241. Hsin YC, Hsin YC, Huang JL, Yeh KW. Clinical features of adult and pediatric anaphylaxis in Taiwan. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2011 Dec;29(4):307-12. PMID: 22299309.
242. Solé D, Ivancevich JC, Borges MS, Coelho MA, Rosário NA, Arduoso L, et al. Latin American Anaphylaxis Working Group. Anaphylaxis in Latin American children and adolescents: the Online Latin American Survey on Anaphylaxis (OLASA). *Allergol Immunopathol (Madr).* 2012 Nov-Dec;40(6):331-5. doi: 10.1016/j.aller.2011.09.008. Epub 2011 Nov 22. PMID: 22112535.
243. Silva R, Gomes E, Cunha L, Falcão H. Anaphylaxis in children: A nine years retrospective study (2001-2009). *Allergol Immunopathol (Madr).* 2012 Jan-Feb;40(1):31-6. doi: 10.1016/j.aller.2010.12.012. Epub 2011 Apr 14. PMID: 21497010.
244. De Filippo M, Votto M, Albini M, Castagnoli R, et al. Pediatric Anaphylaxis: A 20-Year Retrospective Analysis. *J Clin Med.* 2022 Sep 7;11(18):5285. doi: 10.3390/jcm11185285. PMID: 36142932; PMCID: PMC9502364.
245. Rodríguez Del Río P, Vidal C, Just J, Tabar AI, Sanchez-Machin I, Eberle P, et al. The European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): A paediatric assessment. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017 Feb;28(1):60-70. doi: 10.1111/pai.12660. Epub 2016 Nov 3. PMID: 27637414.
246. Pouessel G, Jean-Bart C, Deschildre A, Van der Brempt X, Tanno LK, Beaumont P, et al. Allergy Vigilance Network. Food-induced anaphylaxis in infancy compared to preschool age: A retrospective analysis. *Clin Exp Allergy.* 2020 Jan;50(1):74-81. doi: 10.1111/cea.13519. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31651059.
247. Matias J, Gaspar A, Borrego LM, Piedade S, Pires G, Arede C, et al. Tree Nuts Anaphylaxis in Preschool Age Children. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2020 Jan 8;52(4):182-186. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.128. Epub 2020 Jan 8. PMID: 31912691.
248. Hompes S, Köhli A, Nemat K, Scherer K, Lange L, Rueff F, et al. Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents--data from the anaphylaxis registry of German-speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011 Sep;22(6):568-74. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01154.x. Epub 2011 Mar 16. PMID: 21435004.

249. McWilliam VL, Koplin JJ, Field MJ, Sasaki M, Dharmage SC, Tang MLK, et al. SchoolNuts investigators. Self-reported adverse food reactions and anaphylaxis in the SchoolNuts study: A population-based study of adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Mar;141(3):982-990. doi: 10.1016/j.jaci.2017.09.012. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29174346.
250. Grabenhenrich LB, Dölle S, Ruëff F, Renaudin JM, Scherer K, Pfohler C, et al. Epinephrine in Severe Allergic Reactions: The European Anaphylaxis Register. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Nov-Dec;6(6):1898-1906.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2018.02.026. Epub 2018 Mar 30. PMID: 29606638.
251. Rangakulnuwat P, Sutham K, Lao-Araya M. Anaphylaxis: Ten-year retrospective study from a tertiary-care hospital in Asia. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020 Mar;38(1):31-39. doi: 10.12932/AP-210318-0284. PMID: 30447654.
252. Pouessel G, Antoine M, Pierache A, Dubos F, et al. Factors associated with the underuse of adrenaline in children with anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2021 May;51(5):726-729. doi: 10.1111/cea.13821.
253. Prince, Benjamin T; Mikhail, Irene; Stukus, David R (2018). Underuse of epinephrine for the treatment of anaphylaxis: missed opportunities. *Journal of Asthma and Allergy*, Volume 11(), 143–151. doi:10.2147/JAA.S159400.
254. Anagnostou K, Turner PJ. Myths, facts and controversies in the diagnosis and management of anaphylaxis *Archives of Disease in Childhood* 2019;104:83-90.
255. Simon FE, Clark S, Camargo CA Jr. Anaphylaxis in the community: learning from the survivors. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124:301–306.
256. Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5):871–873.
257. Campbell RL, Bellolio MF, Knutson BD, et al. Epinephrine in anaphylaxis: higher risk of cardiovascular complications and overdose after administration of intravenous bolus epinephrine compared with intramuscular epinephrine. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 3:76–80.
258. Simons FE, Roberts JR, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 101:33–37.
259. Vera MJ, Tagaro IC. Anaphylaxis diagnosis and management in the Emergency Department of a tertiary hospital in the Philippines. *Asia Pac Allergy*. 2020 Jan 13;10(1)e1. doi: 10.5415/apallergy.2020.10. e1.
260. Dubus JC, Lê MS, Vitte J, Minodier P, Boutin A, Carsin A, Viudes G, Noel G. Use of epinephrine in emergency department depends on anaphylaxis severity in children. *Eur J Pediatr*. 2019 Jan;178(1):69-75. doi: 10.1007/s00431-018-3246-3. Epub 2018 Sep 29. PMID: 30269250.
261. Pouessel G, Tanno LK, Claverie C, et al. Fatal anaphylaxis in children in France: Analysis of national data. *Pediatr Allergy Immunol* 2018; 29: 101-104.
262. Jerschow E, Lin RY, Scaperotti MM, McGinn AP. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999-2010: temporal patterns and demographic associations. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 1318-28. 263.
263. Ezzat MHM, Shousha GAH, Gabal HAMS, Mousa MM (2021) Anaphylaxis in Children: Experience of an Egyptian Center. *Int J Allergy Asthma: IJAA-107*. DOI: 10.29011/IJAA-107.100007.
264. D.E. Campbell, S. Australia. Anaphylaxis management: time to Re-evaluate the role of corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 7 (2019), pp. 2239-2240.
265. Alvarez-Perea A, Ameiro B, Morales C, Zambrano G, Rodríguez A, Guzmán M, Zubeldia JM, Baeza ML. Anaphylaxis in the Pediatric Emergency Department: Analysis of 133 Cases After an Allergy Workup. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 SepOct;5(5):1256-1263. doi: 10.1016/j.jaip.2017.02.011. Epub 2017 Apr 25. PMID: 28389303.
266. Tritt A, Gabrielli S, Zahabi S, Clarke A, Moisan J, Eisman H, Morris J, Restivo L, Shand G, Ben-Shoshan M. Short- and long-term management of cases of venom-induced anaphylaxis is suboptimal. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018 Aug;121(2): 229234.e1. doi: 10.1016/j.anai.2018.04.006.
267. Burnell FJ, Keijzers G, Smith P. Review article: quality of follow-up care for anaphylaxis in the emergency department. *Emerg Med Australas*. 2015 Oct;27(5):387-93. doi: 10.1111/1742-6723.12458. Epub 2015 Aug 28. PMID: 26315372.
268. Halbrich M, Mack DP, Carr S, Watson W, Kim H. CSACI position statement: epinephrine auto-injectors and children < 15 kg. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2015 Jun 12;11(1):20. doi: 10.1186/s13223-015-0086-9.

269. Campbell, Ronna L.; Park, et al (2015). Outcomes of Allergy/Immunology Follow-Up After an Emergency Department Evaluation for Anaphylaxis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 3(1), 88–93. doi: 10.1016/j.jaip.2014.07.011.
270. Landsman-Blumberg PB, Wei W, Douglas D, Smith DM, Clark S, Camargo CA Jr. Food-induced anaphylaxis among commercially insured US adults: patient concordance with postdischarge care guidelines. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013NovDec;1(6): 595-601.e1.doi: 10.1016/j.jaip.2013.07.003. Epub 2013 Sep 8. PMID: 2456570

10. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Ερωτηματολόγια αναφυλαξίας A+B

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΕΠΙΠΤΩΣΗΣ ΑΝΑΦΥΛΑΞΙΑΣ "Α"

ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΑ ΤΜΗΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΤΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ 2018-2019

*Στο πλαίσιο της πανελλήνιας μελέτης επίπτωσης της αναφυλαξίας σε τμήματα παιδιατρικών κλινικών, παρακαλούνται οι ιατροί των αντίστοιχων κλινικών να συμπληρώσουν το κατώθι ερωτηματολόγιο.

Όνοματεπώνυμο Ασθενούς:		Ημερ/νία Γέννησης:	
Διεύθυνση κατοικίας:		Τηλέφωνο επικοινωνίας:	
Παιδιατρική κλινική:		Ημερ/νία Εξέτασης:	

ΑΤΟΜΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ: (παρακαλώ συμπληρώστε με (ν) αν ο ασθενής έχει εμφανίσει στο παρελθόν κάποια/-ιες από τις κάτωθι αλλεργικές αντιδράσεις. Να σημειωθεί, αν είναι γνωστό, το υπεύθυνο αλλεργιογόνο).

	Τροφική αλλεργία ☐	Ρινίτιδα ☐	Ατοπική Δερματίτιδα ☐	Εκδηγμάτων εντόμων ☐	Κνιδώσεις ☐
Είδος:					
Υπεύθυνο αλλεργιογόνο:					

ΠΡΟΗΓΗΘΕΙΣ ΝΟΣΗΛΕΙΣ: (λόγω αναφυλακτικών επεισοδίων).

Όχι: ☐								
Ναι: Χρήρηση φαρμάκων:								
Οδός χορήγησης:								
Διάρκεια θεραπείας:								

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ:

	Άσθμα	Ατοπική Δερματίτιδα	Ρινίτιδα	Κνιδωση	Αναφυλαξία	Υπεύθυνο αλλεργιογόνο	Ηλικία εμφάνισης αλλ. Αντίδρασης	Λήψη Θεραπευτικής αγωγής
ΜΗΤΕΡΑ	☐	☐	☐	☐	☐			
ΠΑΤΕΡΑΣ	☐	☐	☐	☐	☐			
ΑΔΕΡΦΙΑ	☐	☐	☐	☐	☐			

ΠΙΘΑΝΑ ΑΙΤΙΑ: (παρακαλώ συμπληρώστε με (ν) αν έχει προηγηθεί ή αν συνυπάρχει της αναφυλακτικής αντίδρασης κάποιος από τους κάτωθι εκλυτικούς παράγοντες. Διευκρινίστε αν είναι εφικτό το είδος και τη διάρκεια της έκθεσης του ασθενούς).

ΤΡΟΦΕΣ: ☐				
ΕΙΔΟΣ ΤΡΟΦΗΣ:				
ΦΑΡΜΑΚΑ: ☐	Παρεντερική χορήγηση	Από του στόματος χορήγηση	Έναρξη χορήγησης	Διάρκεια χορήγησης
ΜΗ ΣΤΕΡΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ:				
ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ:				
ΑΛΛΑ:				
ΔΗΓΜΑ ΕΝΤΟΜΟΥ: ☐				
ΕΙΔΟΣ ΕΝΤΟΜΟΥ:				
ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ☐				
ΕΙΔΟΣ ΕΜΒΟΛΙΟΥ:				
ΦΥΣΙΚΗ ΑΣΚΗΣΗ ☐				
ΑΛΛΟ:				

ΕΙΧΕ ΔΟΘΕΙ ΠΡΟ ΤΗΣ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ ΑΓΩΓΗ: (παρακαλώ σημειώστε με (✓)).

Όχι: ☐				
Ναι:	Επινεφρίνη ☐	Κορτιζόνη ☐	Αντιστομινικά ☐	Άλλα ☐
Είδος/δosis:				

Παρακαλώ αναφέρετε κρατούς τη φαρμακευτική ουσία:

--	--	--	--	--	--	--	--

ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ/ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΑΝΑΦΥΛΑΞΙΑΣ: (κατά την προσέλευση στην κλινική σας - παρακαλώ σημειώστε με (✓)).

ΑΠΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	ΑΠΟ ΚΑΡΔΙΑΠΕΙΚΟ	ΑΠΟ ΔΕΡΜΑ/ΒΛΕΝΝΟΤΟΝΟΙ	ΑΠΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ	ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ
Όχι: ☐	Όχι: ☐	Όχι: ☐	Όχι: ☐	Όχι: ☐
Ναι: ☐ Βήχας	Ναι: ☐ Πύκνωση	Ναι: ☐ Αγγειοοίδημα	Ναι: ☐ Ναυτία	Ναι: ☐ Διέγερση
☐ Σπασμός	☐ Ταχυκαρδία	☐ Κνησμός	☐ Έμετος	☐ Ναυρότητα
☐ Σπασμός (εμπνευστικός / εκπνευστικός / διάφραγικός)	☐ Ξέλη	☐ Ερύθημα	☐ Διαφορικές κενώσεις	
☐ Δύσπνοια	☐ Σπαστική	☐ Εξάνθημα:	☐ Κοιλιακό άλγος	
☐ Ρινίτιδα	☐ Καταπληξία	Είδος:		
☐ Βράγχος φωνής		Εντόπιση:		
☐ Οίδημα σταφυλής				

ΠΑΡΟΥΣΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑ: (παρακαλώ σημειώστε με (✓) ποια από την κάτωθι φαρμακευτική αγωγή χορηγήθηκε στον ασθενή).

Όχι: ☐						
Ναι:	Καρδιοκορτιοειδή ☐	Ανταρταμικά ☐	Επινεφρίνη* ☐	Οξυγόνο ☐	Βρογχοδιασταλτικά ☐	Υγρά ενδοφλέβια ☐
ΔΟΣΗ:						
* Επινεφρίνη:						
Δόση:						
Οδός χορήγησης:						
Επανάληψη δόσης:	Ναι ☐ Όχι ☐					
Μήκος βελόνης (mm):	16 (καρδιακή χρώμα) ☐	25 (καρ. χρώμα) ☐	35 (μυελ. τραπην) ☐			
Χρήση διαλύματος σε προγεμισμένη σύριγγα π.χ. Anapen	Ναι ☐ Όχι ☐					

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΕΝΤΟΣ ΔΥΟ ΜΗΝΩΝ ΑΠΟ ΤΟ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ ΑΝΑΦΥΛΑΞΙΑΣ (Η ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ ΘΑ ΓΙΝΕΙ ΑΠΟ ΤΟΝ ΥΠΕΥΘΥΝΟ ΙΑΤΡΟ ΤΗΣ Π/Δ ΠΓΝΙ)

• Συνταγογραφήθηκε κατά την έξοδο αυτοενέσιμη,προγεμισμένη σύριγγα αδρεναλίνης? • Εδόθησαν οδηγίες για σωστή χορήγησή της, επί νέου επεισοδίου? • Οι οδηγίες έγιναν κατανοητές από τους γονείς? • Αισθάνεται ο ασθενής ή οι γονείς ότι είναι σε θέση να χορηγήσουν το σκεύασμα αδρεναλίνης σε περίπτωση ανάγκης? • Έγιναν κατανοητές από τους γονείς οι ενδείξεις χορήγησης αδρεναλίνης?	NAI ☐	OXI ☐
	NAI ☐	OXI ☐
	NAI ☐	OXI ☐
	NAI ☐	OXI ☐
	NAI ☐	OXI ☐
• Προγραμματίστηκε ραντεβού επανεκτίμησης στα Ε.Ι. της Κλινικής?	NAI ☐	OXI ☐
• Προσήλθαν στο ραντεβού?	NAI ☐	OXI ☐
• Παραπέμφθηκε ο ασθενής για περαιτέρω διερεύνηση σε παιδοαλλεργιολόγο? • Εκτιμήθηκε από παιδοαλλεργιολόγο? • Απομονώθηκε κάποιο αλλεργιογόνο(SPTs,IgE)	NAI ☐	OXI ☐
	NAI ☐	OXI ☐
	NAI ☐	OXI ☐

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΕΠΙΠΤΩΣΗΣ ΑΝΑΦΥΛΑΞΙΑΣ "B"

ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΑ ΤΜΗΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΤΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ 2018-2019

*Στο πλαίσιο της πανελλήνιας μελέτης επίπτωσης της αναφυλαξίας σε τμήματα παιδιατρικών κλινικών, παρακαλούνται οι ιατροί των αντίστοιχων κλινικών να συμπληρώσουν το κατωθι ερωτηματολόγιο.

Ο ΕΦΗΜΕΡΕΥΟΝ ΙΑΤΡΟΣ ΗΤΑΝ ΕΝΗΜΕΡΟΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΙΣ ΙΣΧΥΟΥΣΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΣΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΑΝΑΦΥΛΑΞΙΑΣ?

ΝΑΙ ☐							
ΟΧΙ ☐							
Όνοματεπώνυμο Ασθενούς:					Ημερ/νία Γέννησης:		
Διεύθυνση κατοικίας:					Τηλέφωνο:		
Παιδιατρική κλινική:					Ημερ/νία Εξέτασης:		

ΑΤΟΜΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ: (παρακαλώ συμπληρώστε με (V) αν ο ασθενής έχει εμφανίσει στο παρελθόν κάποια/-ιες από τις κάτωθι αλλεργικές αντιδράσεις. Να σημειωθεί, αν είναι γνωστό, το υπεύθυνο αλλεργιογόνο).

	Τροφική αλλεργία ☐	Ρινίτιδα ☐	Ατοπική Δερματίτιδα ☐	Εκδηγμάτων εντόμων ☐	Κνιδώσεως ☐
Είδος:					
Υπεύθυνο αλλεργιογόνο:					

ΠΡΟΗΓΗΘΕΙΣ ΝΟΣΗΛΕΙΕΣ: (λόγω αναφυλακτικών επεισοδίων).

Όχι: ☐							
Ναι: Χορήγηση φαρμάκων:							
Οδός χορήγησης:							
Διάρκεια θεραπείας:							

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ:

	Άσθμα	Ατοπική Δερματίτιδα	Ρινίτιδα	Κνίδωση	Αναφυλαξία	Υπεύθυνο αλλεργιογόνο	Ηλικία εμφάνισης αλλ. Αντίδρασης	Θεραπευτικής αγωγής
ΜΗΤΕΡΑ	☐	☐	☐	☐	☐			
ΠΑΤΕΡΑΣ	☐	☐	☐	☐	☐			
ΑΔΕΛΦΙΑ	☐	☐	☐	☐	☐			

ΠΙΘΑΝΑ ΑΙΤΙΑ: (παρακαλώ συμπληρώστε με (V) αν έχει προηγηθεί ή αν συνυπάρχει της αναφυλακτικής αντίδρασης κάποιος από τους κάτωθι εκλυτικούς παράγοντες. Διευκρινίστε αν είναι εφικτό το είδος και τη διάρκεια της έκθεσης του ασθενούς).

ΤΡΟΦΕΣ: ☐				
ΕΙΔΟΣ ΤΡΟΦΗΣ:				
ΦΑΡΜΑΚΑ: ☐	Παρεντερική χορήγηση	Από του στόματος χορήγηση	Ένταξη χορήγησης	Διάρκεια χορήγησης
ΜΗ ΣΤΕΡΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ:				
ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ:				
ΑΛΛΑ:				
ΔΗΓΜΑ ΕΝΤΟΜΟΥ: ☐				
ΕΙΔΟΣ ΕΝΤΟΜΟΥ:				
ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ☐				
ΕΙΔΟΣ ΕΜΒΟΛΙΟΥ:				
ΦΥΣΙΚΗ ΑΣΚΗΣΗ ☐				
ΆΛΛΟ:				

ΕΙΧΕ ΔΟΘΕΙ ΠΡΟ ΤΗΣ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ ΑΓΩΓΗ: (παρακαλώ σημειώστε με (✓)).

Όχι: ☐				
Ναι:	Επινεφρίνη ☐	Κορτιζόνη ☐	Αντιισταμινικά ☐	Άλλο ☐
Είδος/Σκεύασμα:				

Παρακαλώ αναφέρετε γραπτώς τη φαρμακευτική ουσία:

ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ/ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΑΝΑΦΥΛΑΞΙΑΣ: (κατά την προσέλευση στην κλινική σας - παρακαλώ σημειώστε με (✓)).

ΑΠΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	ΑΠΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ	ΑΠΟ ΔΕΡΜΑ/ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟΙ	ΑΠΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ	ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ
Όχι: ☐	Όχι: ☐	Όχι: ☐	Όχι: ☐	Όχι: ☐
Ναι: ☐ Βήχας	Ναι: ☐ Υπόταση	Ναι: ☐ Αγγειοοίδημα	Ναι: ☐ Ναυτία	Ναι: ☐ Διέγερση
☐ Σπριγμός	☐ Ταχυκαρδία	☐ Κνησμός	☐ Έμετος	☐ Νωθρότητα
☐ Σπγμός (εισπνευστικός / εκπνευστικός / διφασικός)	☐ Ζάλη	☐ Ερύθημα	☐ Διαφρυνικές κενώσεις	
☐ Δύσπνοια	☐ Συγκοπή	☐ Εξάνθημα:	☐ Κουλιακό άλγος	
☐ Ρινίτιδα	☐ Καταπληξία	Είδος:		
☐ Βράγχος φωνής		Εντόπιση:		
☐ Οίδημα σταφυλής				

ΠΑΡΟΥΣΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑ: (παρακαλώ σημειώστε με (✓) ποια από την κάτωθι φαρμακευτική αγωγή χορηγήθηκε στον ασθενή).

Όχι: ☐						
Ναι:	Κορτικοστεροειδή ☐	Αντιισταμινικά ☐	Επινεφρίνη* ☐	Οξυγόνο ☐	Βρογχοδιασταλτικά ☐	Υγρά ενδοφλεβίως ☐

ΔΟΣΗ:

* Επινεφρίνη:

Δόση:

Οδός χορήγησης:

Επανάληψη δόσης Ναι ☐ Όχι ☐Μήκος Βελόνης (mm): 16(πορτοκαλί χρώμα) ☐ 25(γκρι χρώμα) ☐ 35(μπλε/πρασιν) ☐Χρήση διαλύματος σε προγεμισμένη σύριγγα π.χ. Anapen Ναι ☐ Όχι ☐**Σε περίπτωση που δεν χορηγήθηκε επινεφρίνη στην αντιμετώπιση του περιστατικού αναφυλαξίας, παρακαλώ να αναφέρεται το λόγο μη χορήγησης:**Α) Ήπια κλινική συμπτωματολογία-Μη επηρεασμένη γενική κατάσταση ασθενους ☐Β) Αβεβαιότητα ότι πρόκειται για περιστατικό αναφυλαξίας ☐Γ) Ενδοιασμός ως προς τον τρόπο χορήγησης της επινεφρίνης ☐Δ) Σκέψη για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες από την χορήγηση της επινεφρίνης ☐

Ε) Άλλο:

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΕΝΤΟΣ ΔΥΟ ΜΗΝΩΝ ΑΠΟ ΤΟ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ ΑΝΑΦΥΛΑΞΙΑΣ (Η ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ ΘΑ ΓΙΝΕΙ ΑΠΟ ΤΟΝ ΥΠΕΥΘΥΝΟ ΙΑΤΡΟ ΤΗΣ Π/Δ ΠΓΝΙ)

• Συνταγογραφήθηκε κατά την έξοδο αυτοενέσιμη,προγεμισμένη σύριγγα αδρεναλίνης?	ΝΑΙ ☐ ΝΑΙ ☐ ΝΑΙ ☐ ΝΑΙ ☐ ΝΑΙ ☐	ΟΧΙ ☐ ΟΧΙ ☐ ΟΧΙ ☐ ΟΧΙ ☐ ΟΧΙ ☐
• Εδόθησαν οδηγίες για σωστή χορήγησή της, επί νέου επεισοδίου? • Οι οδηγίες έγιναν κατανοητές από τους γονείς? • Αισθάνεται ο ασθενής ή οι γονείς ότι είναι σε θέση να χορηγήσουν το σκεύασμα αδρεναλίνης σε περίπτωση ανάγκης? • Έγιναν κατανοητές από τους γονείς οι ενδείξεις χορήγησης αδρεναλίνης?	ΝΑΙ ☐ ΝΑΙ ☐ ΝΑΙ ☐ ΝΑΙ ☐	ΟΧΙ ☐ ΟΧΙ ☐ ΟΧΙ ☐ ΟΧΙ ☐
• Προγραμματίστηκε ραντεβού επανεκτίμησης στα Ε.Ι. της Κλινικής? • Προσήλθαν στο ραντεβού?	ΝΑΙ ☐ ΝΑΙ ☐	ΟΧΙ ☐ ΟΧΙ ☐
• Παραπέμφθηκε ο ασθενής για περαιτέρω διερεύνηση σε παιδοαλλεργιολόγο? • Εκτιμήθηκε από παιδοαλλεργιολόγο? • Απομονώθηκε κάποιο αλλεργιογόνο(SPTs,IgE)	ΝΑΙ ☐ ΝΑΙ ☐ ΝΑΙ ☐	ΟΧΙ ☐ ΟΧΙ ☐ ΟΧΙ ☐